

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N°

467

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François GUYON

Né le 28 juillet 1905, à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Assistance Publique de Paris

Ancien Interne de la Préfecture

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT de la SYPHILIS

PAR LE

BISMUTH LIPOSOLUBLE

Président : M. le Professeur H. GOUGEROT

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

1933

François GUYON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Assistance Publique de Paris

Ancien Interne de la Préfecture

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LE

BISMUTH LIPOSOLUBLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François GUYON

Né le 28 juillet 1905, à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne de l'Assistance Publique de Paris

Ancien Interne de la Préfecture

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT de la SYPHILIS

PAR LE

BISMUTH LIPOSOLUBLE

Président : M. le Professeur H. GOUGEROT

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

1933



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBRÉDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	SERGEANT.
	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	HENRI BÉNARD.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	HENRI LABBÉ.
Pathologie médicale	GUY LAROCHE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PÈRE

*Qui fut toujours pour moi un
exemple de travail et d'hon-
nêteté.*

*En témoignage de ma vive recon-
naissance et de ma très profonde
affection.*

A MA SŒUR

En gage de toute mon affection.

A MON EXCELLENT AMI PESCAROLO

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a bien voulu me faire l'hon-
neur de présider cette thèse.*

Témoignage de profonde gratitude.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR LARDENNOIS

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

*En témoignage de ma reconnais-
sance et de mon respectueux
attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Témoignage de profonde gratitude.

Stage :

M. LE PROFESSEUR DELBET

M. LE PROFESSEUR SERGENT

M. LE DOCTEUR RIBIÈRE (*in memoriam*)

Externat :

M. LE DOCTEUR DESCOMPS (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR LARDENNOIS

M. LE PROFESSEUR MOUCHET

M. LE PROFESSEUR LÉRI (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR BARRET

M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Internat de Brévannes :

M. LE DOCTEUR RENÉ MARIE

M. LE PROFESSEUR LÉVY-VALENSI

Internat de Saint-Lazare et de la Préfecture :

M. LE DOCTEUR PAUL BLUM

M. LE DOCTEUR J. BRAIEZ

PLAN

Le plan suivi par notre travail est le suivant :

INTRODUCTION.

CHAPITRE I^{er}. — Considérations historiques et chimiques sur les différentes préparations bismuthiques utilisées dans le traitement de la syphilis.

CHAPITRE II. — Des bismuths liposolubles dans le traitement de la syphilis.

CHAPITRE III. — De la valeur et de la place des préparations bismuthiques liposolubles en général dans la thérapeutique antisypilitique, où nous montrons l'absorption et l'élimination de ces composés ainsi que leur activité expérimentale.

CHAPITRE IV. — Comment faut-il envisager l'emploi du bismuth au cours du traitement de la syphilis.

Dans ce chapitre, nous rappelons les différents types de traitement de la syphilis, ramenés à cinq principaux.

CHAPITRE V. — Posologie des liposolubles et en particulier du bismuthostérol.

CHAPITRE VI. — Etude chimique du bismuthostérol.

CHAPITRE VII. — Etude physiologique et expérimentale du bismuthostérol.

CHAPITRE VIII. — Etude clinique du bismuthostérol.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Dans l'arsenal thérapeutique antisypilitique, on peut dire que le bismuth et l'arsenic ont remplacé le mercure.

Introduit en thérapeutique par l'école française, le bismuth possède un pouvoir tréponémicide comparable, sinon absolument équivalent, à celui de l'arsenic.

Parmi les composés bismuthiques, la tendance actuelle est de porter au premier rang les *liposolubles*, comme le montrent les travaux récents français et étrangers. Ces bismuths liposolubles unissent, en effet, aux avantages des bismuths solubles dans l'eau les avantages des bismuths insolubles :

Rapidité d'action comme pour les premiers;

Effets prolongés comme pour les seconds.

Ils n'ont pas les mêmes inconvénients que les préparations hydrosolubles ou insolubles; ils ne créent jamais de dépôt intramusculaire et n'entraînent pas de phénomènes d'intolérance ou d'intoxication durables.

Des composés nouveaux ont suivi les premiers.

A l'iodobismuthate de tricétylamine employé par FOURNIER, aux camphocarbonates (mono, bi ou tri), il faut ajouter le carboxétyl-méthyl-monoate basique, l'abiétate de bismuth, etc.

Enfin, il faut rattacher à ces dérivés un complexe organo-métallique nouveau : le bismuthostérol, dont nous avons poursuivi l'étude et qui nous a paru présenter de nombreuses qualités par :

— Son absorption facile;

— Son rôle tonique (par son stérol qui lutte contre l'action asthénisante du bismuth);

— Son affinité élective sur le tissu nerveux (par son noyau cholestérinique);

— Enfin, son action tréponémicide renforcée par la combinaison bismuth et cholestérol, combinaison comparable aux composés que produisent les extraits d'organes en s'associant au bismuth.

Ce sont là, reprises, les idées exprimées déjà par LEVADITI et NICOLAU lorsque, en 1924, expérimentant l'action exercée par les extraits d'organe sur les sels bismuthiques, ils concluaient à :

Une réactivation du bismuth par les colloïdes protéiques d'extraits d'organe;

Une augmentation notable des propriétés spirillicides du bismuth.

CHAPITRE I^{er}

CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES ET CHIMIQUES SUR LES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES UTILISÉES DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

En 1889, les recherches expérimentales de BALZER, étudiant l'action du citrate de bismuth ammoniacal contre la syphilis, ouvrent l'ère du bismuth; mais, devant quelques phénomènes d'intoxication, il abandonne ses recherches, renonce au bismuth et ainsi en retarde l'utilisation en thérapeutique.

En 1908, les Allemands EHRLICH et KARRER, puis KOLLE et RITZ, n'obtiennent, les premiers avec un arsénobismuth, les seconds avec un oxyde de bismuth colloïdal, que des résultats négatifs.

En 1916, l'idée d'utilisation du bismuth dans la syphilis réapparaît en France avec les travaux de SANTON et ROBERT.

Ils étudient l'action du tartrobismuthate de Na et de K sur la spirillose des poules et la trypanosomiase du Nagana et constatent que ce sel, en suspension à 1 p. 100, a une action spirillicide des plus nettes, tant du point de vue préventif que curatif.

Mais c'est seulement en 1921 que les travaux de SAZERAC et LEVADITI, les recherches cliniques de L. FOURNIER et de ses élèves GUÉNIOT, SCHWARTZ, confirment la valeur du bismuth comme médicament antisypilitique.

Depuis lors, l'emploi du bismuth s'est généralisé dans la thérapeutique de la syphilis à toutes les périodes.

Son utilisation s'est modifiée peu à peu et les améliorations successives obtenues, tant dans la préparation des médicaments que dans la façon de les utiliser, ont permis d'arriver à l'heure actuelle à une thérapeutique qui donne des résultats excellents avec des troubles et des accidents très diminués.

Au point de vue chimique, le nombre des dérivés bismuthiques organiques et anorganiques, utilisé dans la thérapeutique de la syphilis est considérable.

Nous en ramènerons l'énumération à trois types :

Sels *insolubles*;

Sels *hydrosolubles*;

Sels *liposolubles*, sur lesquels nous insisterons particulièrement.

SELS INSOLUBLES

1° Les uns sont en *suspension huileuse*, tels :

Le *tartrobismuthate de Na et de K*, appliqué pour la première fois dans la syphilis expérimentale et humaine, et ayant fourni la preuve de l'efficacité du bismuth;

Les *hydroxydes de bismuth* simples ou radifères;

Le *carbonate de bismuth*;

L'*iodobismuthate de quinine*;

Le *succinate de bismuth*;

L'*amalgame d'argent et de bismuth*.

2° Les autres sont en *suspension aqueuse* ou *colloïdale* (souvent employés par voie intraveineuse), tels :

Le *bismuth métal précipité*;

Les *bismuths en suspension colloïdale*;

L'*iodobismuthate de quinine*.

3° D'autres, enfin, en *milieux divers* :

Carbonate de bismuth et calomel en suspension dans de l'eau gaïacolée;

Carbonate de bismuth en suspension dans du sérum de cheval;
Amalgame de bismuth en suspension dans du sérum de cheval.

SELS HYDROSOLUBLES

Tartrobismuthate de Na et de K;
Cacodylate de bismuth;
Cacodylate de bismuth sodique;
Iodobismuthate de quinine;
Tartrate de bismuth;
Diéthyl-diamino-bismutho-gallate en solution glucosée;
Tartrobismuthate d'urane ammonium;
Association Bi—As—Hg en solution d'eau distillée.

SELS LIPOSOLUBLES

dont nous allons maintenant entreprendre l'étude et dont nous énumérons plus loin les principaux sels (page 21). *Il s'agit alors de sels de bismuth en solution dans l'huile et non comme les premiers en suspension dans l'huile.* Cette *solubilité* dans l'excipient est d'une importance capitale.

CHAPITRE II

DES BISMUTHS LIPOSOLUBLES DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Leur étude est de connaissance relativement récente.

HISTORIQUE

En octobre 1924, LEVADITI avait expérimenté un composé bismuthique solubilisé dans l'huile : l'iodobismuthate de tricétylamine dont L. FOURNIER éprouve les résultats thérapeutiques et la réelle efficacité.

En 1925, les auteurs allemands MULZER, PLAUT, HENCK, BAUER, LEWIT, JIRMAUN s'attachèrent à l'étude expérimentale et clinique des liposolubles.

Au Congrès de médecine de Hambourg (juin 1925), MULZER présente un naphthalinate de bismuth et en fait, ainsi que PLAUT, l'étude chez l'animal.

Avec 10 et 20 milligrammes par kilo chez le lapin, en solution à 10 p. 100 de ce produit, ils constatent la disparition des tréponèmes en trois jours; l'infiltration des accidents primaires commence à diminuer en quarante-huit heures et disparaît complètement en huit à dix jours. En solution à 5 p. 100, l'activité est sensiblement la même chez le lapin.

SAHMEN étudie les résultats cliniques chez l'homme : la dose optima est de 1 centimètre cube de la solution à 7 p. 100, la solution à 5 p. 100 n'étant pas suffisamment active chez l'homme, la solution à 10 p. 100 donnant une stomatite souvent rapide et fréquemment de l'albuminurie.

Le dépôt de bismuth est régulièrement absorbé et lentement résorbé. Cette préparation a donc toutes les propriétés désirables, car les injections en sont indolores et les accidents primaires et secondaires commencent à disparaître dans 30 p. 100 des cas après une injection d'un centimètre cube, dans 60 p. 100 après trois injections, et la disparition des tréponèmes sur les lésions a lieu à la première, deuxième ou troisième injection.

Ces injections pratiquées deux fois par semaine sont à la dose d'un centimètre cube; douze à vingt injections sont nécessaires pour une cure.

Les réactions sérologiques deviennent négatives habituellement vers la dixième ou douzième injection, quelquefois seulement à la vingtième.

Lorsqu'elles restent partiellement positives, elles se négativent fréquemment dans la suite quelque temps après la fin du traitement.

HENCK confirme ces résultats dans le cas de syphilis primaire et secondaire, tandis que LEWITT, expérimentant ce corps dans les syphilis tardives et dans les syphilis nerveuses, montre également l'efficacité du traitement.

BAUER, en particulier, signale la parfaite tolérance de ce produit et insiste sur l'action heureuse de l'association de Néosalvarsan intraveineux et de bismuth liposoluble intramusculaire.

D'autres auteurs allemands (GRIMMACH, MULLER et KEHLENBERGER), par contre, ne trouvent pas de différence, au point de vue de l'efficacité, entre le naphthalinate liposoluble et les bismuths en suspension huileuse à 10 p. 100 habituellement employés et ils préconisent un autre dérivé liposoluble : l'iodobismuthate de quinine solubilisé dans l'huile par addition de lécithine.

Depuis ces premiers essais, les expérimentateurs allemands ont trouvé préférable de substituer au naphthalinate de bismuth, qui est décomposable par l'eau, le camphocarbonate de bismuth qui n'est pas dissociable en milieu aqueux et dont la solubilité dans l'huile est cependant considérable. Ce produit a été alors présenté sous forme de solution huileuse de ce sel à 0 cgr. 07 de bismuth par centimètre cube.

PICON, en France, caractérisa la véritable nature de ce nouveau principe actif et établit un mode de préparation pour le campho-carbonate de bismuth normal.

Depuis, les bismuths liposolubles ont pris une place très importante dans la thérapeutique à la suite des travaux des chimistes et des nombreux essais cliniques des expérimentateurs, dont les premiers en France remontent à 1924.

Il faut citer, après les travaux de LEVADITI et de FOURNIER, ceux de SCHWARTZ, ceux de CLÉMENT-SIMON, BRALEZ et DEMOLY qui font, en 1928, la première communication relative à la valeur thérapeutique de ces sels.

Nous énumérerons les principaux liposolubles :

Camphocarbonate de bismuth;

Bicamphocarbonate de bismuth;

Tricamphocarbonate de bismuth;

Carboxétyl-méthylmonoate de bismuth;

Iodobismuthate de tricétylamine;

Buthylthiolaurate de bismuth;

Méthylhydrocinammate basique de bismuth;

Enfin, le bismuthostérol, en 1931, combinaison moléculaire de bismuth et de cholestéryline, dont nous nous sommes principalement servi dans différents services de l'Hôpital Saint-Louis et de Saint-Lazare, et dont nous ferons une étude attentive.

CHAPITRE III

DE LA VALEUR ET DE LA PLACE DES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES LIPOSOLUBLES EN GÉNÉRAL DANS LA THÉRAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE

Les sels insolubles de bismuth présentent un gros inconvénient qui est la rétention du bismuth, facteur fréquent de complications locales, dont l'abcès. Tous les syphiligraphes sont d'accord sur l'élimination retardée des bismuths insolubles et principalement ceux qui ont étudié le mécanisme de cette élimination sur des clichés radiographiques successifs (GALLIOT).

La rétention au point d'injection est importante, durable, et le plus souvent le degré de mobilisation de ce reliquat métallique est restreint, incomplet, et susceptible par là même de provoquer des complications.

Les reproches adressés aux hydrosolubles sont plus rares. Leur absorption et leur élimination rapide offrent un gros avantage au point de vue rapidité d'action, mais cet avantage est contrebalancé par l'obligation de faire, — vu la rapidité de cette élimination, — des doses faibles mais très rapprochées, peu commodes en pratique.

Pour pallier à cet inconvénient, on peut faire des séries de doses fortes à intervalles plus grands, laissant le sujet long-

temps sous l'influence du médicament, mais alors l'absorption est tellement rapide qu'il y a possibilité d'accidents d'intoxication, accidents d'ailleurs variables suivant la proportion de Bi qu'ils renferment et de la molécule dont fait partie le Bi, donc suivant le composé qu'on envisage.

Les préparations colloïdales, — qui seraient moins toxiques du fait que le métal est injecté sans autre corps combiné, et du fait de leur diffusion rapide, ont cependant le gros désavantage d'exercer une action immédiate, mais non durable, et ne sauraient constituer une médication de fond de la syphilis.

C'est ainsi que l'on a été amené à utiliser les bismuths liposolubles dont l'huile est à la fois l'excipient et le solvant.

Les premiers résultats communiqués en 1928 constatent :

— La tolérance locale de l'organisme vis-à-vis de ces composés ;

— L'absence d'accumulation locale ;

— Enfin, du fait de la présence de l'huile, une élimination un peu retardée, mais sans les inconvénients de rétention que présentent les sels insolubles. Leur activité est égale, d'ailleurs, à celle des sels insolubles en suspension huileuse, et CLÉMENT-SIMON a obtenu avec eux des courbes de négatation superposables à celles tracées après injection de novarsénobenzène.

Ils donnent lieu, cependant, à quelques incidents que nous exposerons plus loin.

Pour le moment, nous étudierons plus spécialement la *toxicité*, l'*absorption*, l'*élimination*, l'*efficacité expérimentale des bismuths liposolubles*, nous inspirant spécialement des recherches de LEVADITI et de ses collaborateurs, ainsi que de récentes études chimiques, radiologiques et expérimentales.

TOXICITÉ

Les composés liposolubles étudiés par LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI et SCHÖEN ont été, entres autres, une solution huileuse de camphocarbonate de bismuth titré à 0 gr. 05 de bismuth métal par centimètre cube et une solution huileuse d'alpha-carboxétyl-béta-méthylmonoate basique de Bi titrée, elle aussi, à 0 gr. 05 de Bi-métal par centimètre cube.

Les auteurs ont constaté que chez le lapin la dose bismuthique tolérée est : pour l'alpha-carboxétyl-béta-méthylmonoate basique de bismuth d'environ 0 gr. 033 de Bi par kilo de poids vif, et pour le camphocarbonate une toxicité légèrement plus élevée qui paraît attribuable à la résorption plus rapide et plus totale de ce dérivé.

De plus et surtout, LEVADITI et ses collaborateurs insistent sur la grande marge qui existe entre la dose thérapeutique et la dose toxique des bismuths liposolubles, le coefficient $\frac{\text{dose thérapeutique}}{\text{dose toxique}}$ étant de $1/25$ vis-à-vis de la spirochétose spontanée du lapin et de $1/12,5$ pour la syphilis expérimentale du lapin, ce qui, on le voit, signifie que la dose toxique est de 25 à 12,5 fois supérieure à la dose utile, ce qui laisse une marge de sécurité considérable.

ABSORPTION, DESTINÉE ET ÉLIMINATION DU BISMUTH

La destinée du bismuth liposoluble dans l'organisme a été surtout étudiée, d'une part, par FABRE, PICON et LEVADITI et, d'autre part, par GALLIOT, CLÉMENT-SIMON et BRALEZ du point de vue radiographique.

Au point de vue histochimique, LEVADITI écrit : « La rapidité de l'absorption et de l'élimination du bismuth administré par voie intramusculaire dépend de la nature des dérivés liposolubles auxquels on s'adresse. Dans nos expériences, le campho-

carbonate a paru diffuser plus rapidement et d'une manière plus massive que l'alpha-carboxétyl-béta-méthylmonoate basique de bismuth. C'est là un fait important si l'on se place au point de vue de la promptitude de l'action tréponémicide, *les composés qui sont résorbés le plus rapidement étant ceux que l'on doit préférer lorsqu'on désire réaliser une destruction précoce des spirochètes au niveau des lésions infectantes*. La prophylaxie de la syphilis réside en grande partie dans ce principe.

« D'autre part, la durée de l'élimination du bismuth administré sous forme d'oléosoluble peut être des plus prolongées. En effet, nous constatons que le rein renferme 70 et 95 microgrammes de Bi par gramme de substance sèche du vingt-quatrième au quarante-troisième jour après l'injection de 0 gr. 033 de Bi par kilo.

« Il s'agit de quantités importantes, thérapeutiquement et prophylactiquement parlant, attendu que d'après nos essais antérieurs, un potentiel métallique supérieur à 33 microgrammes de Bi suffit pour assurer une prévention bismuthique efficace (absence de tréponémose inapparente, démontrée par l'inoculation des ganglions poplités). »

En injectant le bismuth liposoluble à des lapins et en sacrifiant ceux-ci les uns après les autres du premier au quarante-troisième jour, LEVADITI a pu saisir le mécanisme intime de l'assimilation et a observé les faits suivants :

« L'ensemble de nos constatations histologiques et histo-chimiques permet de conclure que, *dès les premières vingt-quatre heures succédant à l'injection du bismuth liposoluble dans le muscle, il s'opère une dissociation entre le métal et la graisse lui servant de solvant*. Cette dissociation est d'abord peu marquée, partielle; ultérieurement, elle s'accroît et aboutit à la formation d'un dépôt bismuthique dont l'importance varie suivant la quantité de dérivé liposoluble administrée et le moment où l'on pratique l'examen. De ce point de vue, les diverses préparations étudiées par nous ont paru se comporter différemment, du moins en ce qui concerne la première phase du processus. Par la suite, tout a semblé s'uniformiser, en ce sens que du cinquième au

dixième jour, il y avait la même création de dépôt bismuthique, quel que soit le composé pris en considération. Vers la fin de ce processus de résorption, alors que les altérations revêtent un aspect nettement chronique, le bismuth disparaît complètement, seules les analyses faites à l'aide d'une méthode sensible au microgramme permettant d'en déceler des quantités appréciables. La résorption tend donc à devenir intégrale quant au bismuth. Elle ne l'est pas encore cependant quant aux graisses. Tout surprenant que cela puisse paraître, il résulte de nos constatations que *l'assimilation des lipoides est en retard sur celle des bismuths*. Quant à la nature du dérivé bismuthique résultant de la dissociation locale du composé liposoluble administré, elle ne saurait être définie actuellement avec toute la précision désirable. Nous ne sommes pas éloignés de croire cependant qu'il s'agit de l'oxyde de bismuth ou d'un corps analogue (oxychlorure de Bi). »

Ainsi séparé du solvant, le bismuth s'élimine en nature par l'urine, les fèces, la sueur, la salive et même les phanères. Quelques viscères le retiennent plus ou moins longtemps, en particulier le foie et le rein, où l'action spirillicide peut ainsi se prolonger.

Nous avons vu que l'absorption du bismuth liposoluble semble se faire en deux temps : dans une première phase, absorption lente et prolongée du bismuth libéré de sa solution. C'est, d'ailleurs, ainsi que l'on doit expliquer le double aspect de l'action thérapeutique du bismuth liposoluble, rapidité de cette action pendant la première phase, durée pendant la deuxième.

A ces notions d'expérimentation animale, il convient cependant d'ajouter un rectificatif comme le fait CLÉMENT-SIMON, lorsqu'il dit :

« La clinique n'est pas complètement d'accord avec l'expérimentation. Nous avons, par exemple, l'impression clinique que l'élimination est plus rapide chez l'homme que chez le lapin. La radiologie nous l'a montré, tout au moins pour ce qui est de la disparition du métal au niveau des muscles. Si Louis FOURNIER a trouvé du bismuth dans l'urine six à huit semaines après l'injection, il s'agit de traces infinitésimales que d'autres observa-

teurs n'ont pas pu trouver, même au bout de quelques jours. Nous avons encore un autre argument : nous avons remarqué que la stomatite bismuthique, si elle est plus fréquente avec le bismuth liposoluble, a aussi une évolution beaucoup plus rapide, ce qui semble démontrer la plus grande rapidité de l'élimination. »

Ceci dit, il nous reste à envisager les renseignements que nous apporte la radiologie sur le sort du bismuth après l'injection.

En 1928, à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, la question des radiographies après injection de bismuth a été particulièrement étudiée par GALLIOT, CLÉMENT-SIMON et BRALEZ et par MONTLAUR. Ces auteurs ont établi que, contrairement aux sels insolubles qui, pratiquement, ne disparaissent jamais complètement au lieu d'injection, les sels en solution huileuse disparaissent rapidement et semblent se comporter comme des sels solubles dans l'eau.

« Quand on radiographie les fesses des malades qui viennent de recevoir une injection de bismuth soluble, soit dans l'huile, soit dans l'eau, on ne voit rien. La radiographie faite immédiatement après la première injection et faite à nouveau à la fin d'une série de quinze à vingt piqûres ne donne absolument rien. Ceci doit tenir à ce que les bismuths solubles sont moins opaques aux rayons et que les masses musculaires interposées les masquent complètement, soit que vu leur qualité de solubilisation, ils se diffusent immédiatement dans le tissu musculaire et, de ce fait, ne peuvent plus être vus aux rayons X. Pour tâcher d'éclaircir ce problème, j'ai fait radiographier ensemble une série d'ampoules de bismuth soluble : iodobismuthate soluble dans l'eau, campho-carbonate soluble dans l'huile, un bismuth métalloïdique en suspension aqueuse. Ces ampoules donnaient aux rayons des ombres notablement moins opaques que le bismuth insoluble, carbonate en suspension huileuse. » (GALLIOT).

EFFICACITÉ EXPÉRIMENTALE

En restant dans le domaine expérimental, l'efficacité d'un anti-syphilitique peut être étudiée de deux façons, soit, d'une part

au point de vue préventif, soit, d'autre part, au point de vue curatif.

Action préventive.

Cette action a été étudiée par LEVADITI et ses collaborateurs sur les lapins: ils ont injecté à ces animaux une dose de campho-carbonate de bismuth représentant 0 gr. 015 de bismuth-métal par kilo, puis neuf jours après ils les ont inoculés avec le virus tréponémique habituellement utilisé (virus Truffi), et ils ont renouvelé ces inoculations le trente-neuvième et le quatre-vingtième jour. Tous les lapins ont résisté à la première inoculation, la moitié des animaux seulement a résisté à la deuxième inoculation, et tous ont été contaminés par la troisième inoculation.

Déterminant la dose de bismuth contenue dans les viscères, ces auteurs ont pu calculer la dose préventive pour le bismuth liposoluble et la comparer à celle trouvée pour les autres produits. Cette action préventive est plus grande pour le bismuth liposoluble que pour les sels solubles dans l'eau, mais moins grande que pour les sels insolubles par suite de l'élimination plus lente de ces derniers. De leurs résultats sur le lapin, LEVADITI et ses collaborateurs concluent : « les *bismuths liposolubles constituent un trait d'union entre les sels bismuthiques solubles et les dérivés insolubles*. Ils se rattachent aux premiers par la rapidité de leur résorption et par leur action tréponémicide. Ils se superposent aux seconds quant à la création d'un dépôt local dont l'assimilation progressive et totale assure une action curative profonde et durable. De là, l'intérêt qu'offre l'utilisation thérapeutique de cette forme de bismuth dans la syphilis à toutes les périodes de son évolution ».

Action thérapeutique.

Plus intéressant encore est le rôle curateur du bismuth liposoluble étudié par les mêmes auteurs. Les expériences de LEVADITI et ses collaborateurs ont porté sur des lapins infectés

par la spirochétose spontanée du lapin (*sp. cuniculi*) et sur des lapins inoculés par le virus Truffi.

Dans la première affection, l'injection intramusculaire de quantités de Bi liposoluble allant de 0 gr. 0033 à 0 gr. 005 de Bi-métal par kilo détermine la disparition des spirochètes en deux à cinq jours, la guérison définitive (sans récédive ultérieure) s'effectue, suivant l'intensité de la lésion, en trois à neuf jours. Les doses inférieures à 0 gr. 003 (0 gr. 002 et même 0 gr. 001) sont encore actives, mais mettent deux à trois fois plus de temps pour provoquer la destruction locale des parasites (six et neuf jours). La dose curative est donc trente-trois fois inférieure à la dose toxique.

Dans la syphilis expérimentale due au virus Truffi chez le lapin (infection plus grave que la *sp. cuniculi*), les spirochètes disparaissent néanmoins en deux à six jours avec les doses de Bi liposoluble allant de 0 gr. 0033 à 0 gr. 05 par kilo et les lésions cicatrisent peu de jours après; la dose de 0 gr. 002 est encore active. Ici, la dose curatrice est seize fois et demie inférieure à la dose toxique. De plus, les réactions sérologiques positives (réaction de Meinicke) du lapin inoculé sont négativées après une seule injection de 0 gr. 0033 de bismuth métal par kilo, la négativité persistant au moins quatre-vingts jours.

LEVADITI a enfin étudié l'action du bismuth liposoluble sur la *syphilis inapparente* du lapin. Cette injection est créée expérimentalement, comme on le sait, par l'inoculation de produits syphilitiques ne permettant pas de trouver chez l'animal inoculé des tréponèmes, un nouveau passage déterminant chez un animal neuf des manifestations nettement syphilitiques avec tréponèmes dans le chancre. Il semble donc, comme le pense LÉPINE, que le virus syphilitique peut perdre, dans certaines conditions, sa forme visible sur l'animal intermédiaire sur lequel ils se trouverait sous la forme d'un virus filtrant pour redonner des tréponèmes après nouveau passage sur un nouvel animal. Cette syphilis inapparente transmissible avec forme visible à un nouvel hôte constitue donc « un excellent test permettant de préciser si un médicament spécifique stérilise véritablement l'organisme, s'il détruit non seulement les tréponèmes contenus dans les manifestations

visibles, mais encore le virus syphilitique présent à l'état latent dans le système lymphatique » (LEVADITI). Dans toutes leurs expériences effectuées dans ces conditions avec le bismuth liposoluble employé à doses curatives, LEVADITI et ses collaborateurs ont pu réaliser une stérilisation parfaite des animaux, les inoculations successives à des hôtes de passage, des ganglions poplités, restent toujours négatives.

De leur si intéressante étude expérimentale sur les bismuths liposolubles, LEVADITI et ses collaborateurs concluent en définitive de la façon suivante :

« L'ensemble de ces données expérimentales nous permet de conclure qu'administré sous la forme de composés liposolubles, le bismuth acquiert une activité thérapeutique de premier ordre. En effet, la dose curative varie de 1 à 2 milligrammes de Bi métallique par kilo de poids vif. Or, suivant nos expériences antérieures, aussi nombreuses que variées, réalisées avec la plupart des composés bismuthiques actuellement en usage, cette dose curative *est manifestement inférieure à celle des dérivés insolubles de bismuth, quels qu'ils soient.*

« Le bismuth liposoluble n'agit pas seulement sur les accidents spécifiques visibles et sur les tréponèmes que ces accidents hébergent, il détermine également une stérilisation totale de l'organisme.

« Pour ces raisons, nous n'hésitons pas à affirmer que jusqu'à ce jour les bismuths liposolubles représentent la forme bismuthique la plus efficace, la mieux tolérée et la plus apte à être assimilée par l'organisme. »

De cette étude expérimentale des liposolubles, il nous faut rapprocher *les résultats cliniques publiés* qui permettent de juger de la valeur thérapeutique de cette médication nouvelle.

SPILLMANN et FRIEDEL, à la suite de l'expérimentation de bismuth liposoluble, déclarent : « Au même titre que les arsenicaux trivalents, le bismuth influence avec à peu près la même rapidité les accidents primaires, secondaires ou tertiaires cutanés.

« Supérieure en tout cas aux formes insolubles dans les traitements d'attaque, la préparation liposoluble l'est également dans

les cas de mercuro ou d'arsénorésistance. Le Bordet-Wassermann est négativé après une première série dans la proportion de 80 p. 100 et demeure négatif, quand les malades ont été soumis au traitement dès la phase présérologique. »

QUEYRAT, expérimentant les liposolubles chez un certain nombre de gravidiques syphilitiques, donne des résultats comparables.

Georges LÉVY, comparant l'action tréponémicide de divers sels de bismuth (principalement les liposolubles) et des arsénobenzènes, conclut que si les arsénobenzènes, plus rapidement que les sels de bismuth, font disparaître le tréponème dans le chancre syphilitique, par contre les sels liposolubles semblent les plus actifs des sels de bismuth.

HIESCO, à la suite d'un travail fait à Bucarest, à l'Hôpital Elisabeth, concernant un grand nombre de syphilitiques traités, donne comme conclusions :

1° La cicatrisation des lésions spécifiques à tous degrés est plus rapide avec les préparations liposolubles;

2° La séro-réaction est plus rapidement influencée à tous les stades;

3° La persistance de la négativité de la réaction de Bordet-Wassermann prouve l'action prolongée des liposolubles.

CLÉMENT-SIMON, tablant sur son expérience personnelle à Saint-Lazare et de nombreux cas traités par le bismuth à l'exclusion de toute autre médication, écrit :

« L'action sur le chancre, les syphilides secondaires, la disparition des tréponèmes, les accidents tertiaires cutanés ou viscéraux est comparable à celle des injections intraveineuses de 914, avec peut-être moins de rapidité.

« Les courbes de négativation sont superposables à celles du 914, peut-être avec un léger retard, mais aussi, semble-t-il, avec des résultats plus durables. »

Si EMERY, MORIN préfèrent aux liposolubles les hydroxydes de Bi, car ils injectent une plus grande quantité de bismuth-métal, cependant on a montré et insisté récemment (HUDELO) sur ce fait

que l'activité d'un produit bismuthique n'est pas exclusivement proportionnelle à la quantité de bismuth-métal qu'il contient, mais encore à la combinaison dont il fait partie.

En faveur des liposolubles, il faut citer Marcel PINARD, RAMEL de Lausanne, CARLE, LÉPINAY de Casablanca, enfin SCHWARTZ qui, à la Réunion de Dermatologie de juin 1930, déclare :

« Une pratique de près de trois ans des bismuths liposolubles nous permet d'affirmer que les injections intramusculaires de ces préparations représentent aujourd'hui le traitement de choix de toutes les formes et de toutes les manifestations de la syphilis humaine. »

D'un liposoluble, le bismuthostérol, que nous avons employé dans les services de Saint-Louis et de Saint-Lazare, nous indiquerons les propriétés chimiques et physiologiques ainsi que les propriétés thérapeutiques et les résultats cliniques que nous avons constatés lors de son emploi.

CHAPITRE IV

COMMENT FAUT-IL ENVISAGER L'EMPLOI DU BISMUTH AU COURS DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Dès l'abord, on remarque l'extrême diversité des traitements proposés jusqu'ici dans le traitement de la syphilis :

— Soit qu'on utilise le bismuth en association avec les *arsénicaux*;

— Soit en association à la fois avec les dérivés *mercuriels et arsénicaux*;

— Soit le bismuth *seul*.

DE QUELQUES TYPES DE TRAITEMENT

Dans un travail récent, Marcel COLLIN (1930) a résumé les principaux types de traitement proposés et en a entrepris l'étude critique que nous résumerons ici.

1° Traitement par le 914 et le bismuth cessant à la fin de la première année.

M. PINARD, utilisant le 914 comme médicament d'assaut, donne la technique suivante :

Première année.

1 ^{er} mois	1 ^{re} semaine	1 ^{er} jour :	0 gr. 15
		2 ^e jour :	0 gr. 75
	2 ^e semaine	4 ^e jour :	0 gr. 90
			0 gr. 90
2 ^e mois	3 ^e —		0 gr. 90
	4 ^e —		0 gr. 90
	1 ^{re} —		0 gr. 90
	2 ^e —		0 gr. 90
3 ^e mois			(ou 1 gr. 05
			ou 1 gr. 20)
	3 ^e —	} Repos.	
	4 ^e —		
4 ^e mois	1 ^{re} —	} Deuxième série	
	2 ^e —		
	3 ^e —		
	4 ^e —		
5 ^e mois	1 ^{re} —	} analogue à la	
	2 ^e —		
	3 ^e —		
	4 ^e —		
6 ^e mois	1 ^{re} —	} Repos.	
	2 ^e —		
	3 ^e —		
	4 ^e —		

6^e mois : *Troisième série d'arsenic.*

Après un repos d'un mois à six semaines :

Bismuth : 0 gr. 10 de Bi-métal par semaine pendant trois mois (deux séries).

A la suite, on pratique réactions sérologiques dans le sang et ponctions lombaires de contrôle avant d'arrêter la poursuite du traitement.

Quels furent les résultats ?

Cliniquement, les manifestations de la syphilis rétrocédèrent nettement;

Sérologiquement : Après trois séries de 606, toutes les réactions furent négativées;

Après trois séries de 914, 3 p. 100 seulement des réactions furent encore positives.

Cependant, à côté d'avantages considérables que procure cette méthode et qui sont :

1° L'élimination rapide du produit, du fait de l'absorption de la voie intraveineuse;

2° Un traitement discontinu mais à intervalles rapprochés;

3° L'usage de doses fortes;

4° Un traitement rapide, type du traitement d'assaut, le gros reproche qu'on peut lui faire, c'est de s'interrompre trop tôt.

2° Traitement par l'arsenic, le bismuth et le mercure en séries alternées et indéfiniment prolongé.

C'est la méthode de M. GOUGEROT.

Elle associe l'arsenic au bismuth, puis plus tard au mercure.

Elle associe à un *traitement d'attaque* énergique, prolongé, contrôlé, un *traitement de consolidation*.

Première année.

1 ^{er} mois	1 ^{re} semaine	1 ^{er} jour	: 0 gr. 30	} Sept semaines de traitement.
		4 ^e jour	: 0 gr. 45	
	2 ^e —		0 gr. 60	
	3 ^e —		0 gr. 75	
2 ^e mois	4 ^e —		0 gr. 90	
	1 ^{re} —		0 gr. 90	
	2 ^e —		0 gr. 90	
	3 ^e —		0 gr. 90	

2 ^e mois : 4 ^e semaine		
	1 ^{re} —	{ Repos : trois semaines.
3 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ <i>Deuxième série d'arsenic</i>
4 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ <i>trivalent</i> : sept semaines.
5 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ Repos : quatre semaines.
6 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ <i>Bismuth</i> (deux injections
7 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ par semaine).
8 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ Repos : quatre semaines.
9 ^e mois	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
	1 ^{re} —	{ <i>Bismuth</i> (six semaines, deux
10 ^e mois : 1 ^{re} —	2 ^e —	
	3 ^e —	
	4 ^e —	
12 ^e mois : Série d'arsenic trivalent.		

Traitement de consolidation de la deuxième à la cinquième année.

Printemps.....	12 inj. de Bismuth.
Eté.....	6 inj. h. grise.
Automne	12 inj. de Bismuth.
Hiver.....	6 inj. h. grise.

Traitement de sécurité de la cinquième à la vingtième année.

Printemps	Bismuth.
Eté	Mercure.
Automne	Bismuth.
Hiver	Mercure.

De la vingtième à la vingt-cinquième année.

Bismuth;
Iodure de potassium;
Mercure.

On voit que ce traitement est :

Energique, le traitement d'assaut devra toujours avoir la même puissance, s'inspirant cependant de restrictions apportées par la crainte d'accidents d'intolérance et d'intoxication.

Prolongé le plus longtemps possible, le traitement sera poursuivi pendant vingt-cinq à trente années, car il est difficile de préciser la date de la guérison d'une syphilis.

Il est, de plus :

Contrôlé par des réactions sérologiques et des ponctions lombaires.

Ponction lombaire chaque année, dit LEREDDE.

La quatrième et la dixième année, dit M. RAVAUT.

La troisième année, disent MM. GOUGEROT, JEANSELME, SÉZARY.

Tel est le traitement-type proposé par M. GOUGEROT. Nous aurons l'occasion d'y revenir quand il s'agira de conclure sur le type de traitement le plus favorable à préconiser lorsqu'on se trouve en présence d'une syphilis.

Aussi, rapprochons-nous du schéma indiqué par M. GOUGEROT, l'opinion de NICOLAU, de Bucarest, qui déclare à propos de la bismuthothérapie :

« Contrairement aux arsénobenzènes, — dont l'action s'exerce plus rapidement, et réalise ce qu'on appelle l'*ictus thérapeutique*, — le bismuth semble plutôt agir comme un médicament de *dépôt*, dont l'action, si elle se manifeste plus lentement, se prolonge par contre davantage dans le corps. »

C'est donc un agent d'usure par excellence. Cependant, malgré la grande efficacité du bismuth, nous jugeons préférable de lui associer dans le traitement d'*attaque* de la syphilis, les *arsénobenzènes*, le bismuth conservant son indication toute particulière dans le *traitement d'entretien* de la syphilis.

3° Traitement mixte conjugué arsénobismuthique.

A côté du traitement arsénobismuthique alterné de M. GOUGEROT, on a fait le traitement mixte arsénobismuthique *conjugué*, le malade recevant en même temps arsenic trivalent et bismuth aux doses normales.

Ce sont là, repris pour l'arsenic et le bismuth, les essais de GIBERT et DONOVAN-FERRARI à propos de l'association mercure et iodure, les idées de MM. RAVAUT et de BROCCQ, utilisant mercure et arsenic en même temps.

A propos de cette association, les conclusions de M. SÉZARY sont celles-ci :

« L'activité thérapeutique de l'association 914-bismuth paraît considérable. Le Bordet-Wassermann est négativé après la fin de la première série. »

Cependant, étant donné les risques de cette méthode, SÉZARY ne voit dans cette association qu'un moyen de traitement d'*attaque* de la syphilis et là se borne pour lui l'indication du traitement *conjugué arsénobismuthique*.

Observant que l'association des arsénobenzènes au bismuth prévient la stomatite bismuthique comme aussi, d'ailleurs, les

autres accidents toxiques, SÉZARY et POMARET utilisent le procédé suivant :

Ils mélangent dans la seringue 0 gr. 12 du corps 132 de POMARET (aminoarsénophénol) et 0 gr. 10 de tartrobismuthate alcalin soluble.

Le bismuth se combinerait au dérivé arsenical dès la préparation du mélange et la synthèse continuerait à s'effectuer dans l'intimité des tissus.

Les effets thérapeutiques seraient des plus encourageants comme le signalent également WALLON, MAY, etc.

Cependant, nous ne possédons pas encore, malgré de multiples efforts, le composé idéal où dans une même formule le bismuth se trouverait côte à côte avec l'arsenic.

4° Association du mercure, arsenic et bismuth.

Allant plus loin, d'autres auteurs préconisent l'association mercure, arsenic et bismuth (M. WEISSENBACH).

— *Au début*, traitement arsenical intraveineux par doses répétées et progressives en intercalant entre ces injections une série d'injections quotidiennes de cyanure de mercure (1 centigramme) jusqu'au total de vingt injections environ. Le traitement mixte arsenic-bismuth n'est employé qu'en cas d'impossibilité de faire le cyanure de mercure.

Cependant, à la troisième ou quatrième cure, on substitue au cyanure le bismuth liposoluble ou bien une préparation bismuthique insoluble.

— Dans la *syphilis secondaire* le traitement est le même, mais on assure une réactivation en faisant précéder la première injection veineuse arsenicale par quatre à cinq injections veineuses de cyanure de mercure; ou, dans le cas de contre-indication à l'emploi du mercure, par quelques injections d'un liposoluble.

— Pour le traitement d'usure et de sécurité (traitement de consolidation et de sûreté de M. GOUGEROT) :

On alterne : mercure et bismuth

ou arsenic et bismuth;

Ou même arsenic, mercure et bismuth dans une même cure.

Comme raisons données à l'emploi de cette méthode, M. WEISENBACH déclare :

« Le bismuth utilisé seul donne des résultats satisfaisants, mais les conditions suivantes sont nécessaires pour obtenir ceux-ci en cas de syphilis active.

« Les cures doivent être énergiques (doses suffisantes de médicament), régulières, prolongées (série de quinze à vingt injections).

« Suffisamment répétées (quatre ou cinq cures).

« Suffisamment rapprochées (trois semaines entre la première et la deuxième cure; trois ou quatre semaines au plus entre les autres).

« Malheureusement, déclare WEISENBACH, les inconvénients propres au bismuth, empêchent souvent de conduire le traitement comme il serait nécessaire. »

DISCUSSION DES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES : ARSENIC

ET BISMUTH; ARSENIC, BISMUTH ET MERCURE

Le gros reproche adressé, non pas aux traitements alternés arsenical, bismuthique ou mercuriel, mais aux traitements mixtes conjugués et également aux associations médicamenteuses combinant, dans un même produit, As et Bi — ou Bi et Hg — ou As, Hg et Bi, c'est :

Que lorsqu'il survient, au cours du traitement ainsi entrepris, un incident, on ignore à laquelle des médications il est dû et l'on ne sait si l'on doit ou non interrompre la médication et quelle conduite tenir.

SÉZARY, à la suite d'expériences, conclut que lorsqu'il survient une complication cutanée au cours du traitement arsénobismuthique, l'arsenic doit seul, en principe, être tenu pour nocif, et que, même répétées dans ce cas, les injections de bismuth ne donneraient pas une aggravation des lésions cutanées, et cependant, comme nous l'avons vu, il réserve le traitement mixte

conjugué arsénobismuthique au traitement d'attaque de la syphilis.

Telle n'est pas l'opinion de M. PINARD qui préfère employer Bi et novar séparément.

De même, M. CLÉMENT-SIMON n'est pas partisan de l'association de ces deux médicaments.

« Il n'existe pas, dit-il, de véritable bismutho-arsénobenzène; on a proposé de faire marcher de front les deux médicaments en alternant les injections ou même en les faisant toutes deux dans une même séance.

« Méthode excellente en principe, mais grosse de difficultés.

« Quand un malade présente des phénomènes d'intolérance alors qu'il est soumis à la double médication, on est désarmé.

« Ainsi, lors d'un traitement par le novar, un malade présente une paralysie faciale double.

« On cesse le novar pour employer le bismuth; le malade guérit.

« Qu'aurait dû faire le médecin s'il avait employé simultanément les deux remèdes ? »

En concluant, CLÉMENT-SIMON réserve ces associations simultanées de l'arsenic et du bismuth dans les cas graves, et naturellement après assurance de la parfaite tolérance par l'organisme des deux médicaments.

Quant aux associations arsenic, bismuth et mercure, il préfère alterner les médicaments pour juger de ce qui convient le mieux au malade.

A propos d'une observation de confusion mentale consécutive à un traitement mixte arsénobismuthique, PINARD déclare qu'il ne recourt à la médication mixte simultanée que d'une façon tout à fait exceptionnelle.

De même pour M. MILIAN, qui reste partisan également des cures alternatives aussi bien avec Bi qu'avec arsenic et mercure.

« Il faut faire le point après une cure avec un médicament, déclare-t-il, au moyen des réactions sérologiques. »

MM. PINARD, NICOLAU, PETGES, MILIAN, CLÉMENT-SIMON sont donc partisans des cures successives et non simultanées.

D'autres, comme MM. SÉZARY, PAUTIER, FERNET restent partisans du traitement mixte combiné, du moins pour le traitement d'attaque abortif.

Quant au traitement bismuthique seul, il a été surtout utilisé par SCHWARTZ dans le service de L. FOURNIER, et c'est lui qui s'est fait le plus ardent défenseur de cette méthode.

5° Traitement bismuthique isolé.

Employé seul, le bismuth a donné, dans les mains de SCHWARTZ, des résultats comparables à ceux du 914 et qu'il a résumés dans un article (*Paris-Médical* du 3 juin 1931).

Cinq mille malades furent traités rien que par le Bi pendant dix ans, sans adjonction d'arsenic ou de mercure.

Depuis 1924, il utilise la méthode de FOURNIER :

1° *Douze injections de bismuth liposoluble* :

Trois la première semaine;

Deux les semaines suivantes.

A la fin de la première série, les réactions sérologiques sont devenues négatives dans le tiers des cas;

2° *Repos* : Un mois (le deuxième tiers de réactions se négative).

3° *Douze injections de bismuth* semblables à la première série, le troisième tiers se négative.

4° *Repos* : Un mois.

5° *Troisième série identique*.

6° *Repos* : Trois mois.

7° *Quatrième série*.

Par la suite, deux séries de bismuth par an, avec surveillance régulière des réactions sérologiques et de la ponction lombaire.

Les courbes de négativation obtenues avec l'emploi de bismuth liposoluble sont superposables à celles obtenues avec le 914 et ces données sont confirmées par les conclusions identiques de MM. CLÉMENT-SIMON et BRALEZ.

Aussi, SCHWARTZ conclut-il qu'on ne peut et on ne doit plus considérer actuellement que les arsénobenzènes occupent incon-

testablement et constamment la première place et qu'ils doivent faire reléguer au deuxième plan les composés bismuthiques.

L'emploi du bismuth doit être préconisé même dans le traitement d'attaque.

Le traitement par les novarsénobenzènes devant être réservé aux cas où le bismuth échoue.

MM. EMERY et MORIN abondent également dans ce sens.

A l'opinion commune ainsi schématisée :

Traitement d'attaque = Arsenic.

Traitement entretien = Bismuth.

ils substituent le Bi comme traitement d'attaque et d'entretien.

« Si, suivant l'idée première d'EHRlich, disent-ils, on appliquait d'emblée de fortes doses arsenicales, l'argument aurait sa valeur. Mais pratiquement, il n'en est rien. »

Pour tâter la susceptibilité du malade, on débute à de toutes petites doses, dont l'activité est faible, et l'action du bismuth, dont l'innocuité n'oblige pas à la même réserve, se fait aussi rapidement sentir que celle des arsenicaux.

Utilisant ainsi 0 gr. 20 de Bi-métal par semaine dans la cure d'attaque, ils peuvent conclure qu'ils ont recours à peu près exclusivement au bismuth, qui semble être, à l'heure actuelle, le traitement le plus sûr et le plus maniable de la syphilis.

LORTAT-JACOB et ROBERTI, utilisant également le bismuth dans le traitement d'attaque de la syphilis, sont, par contre, moins favorables à l'emploi exclusif du bismuth.

Sur trente-six cas :

Dix cas sont négativés après la première série;

Vingt cas sont négativés après la deuxième série;

Six cas sont encore positifs après trois séries.

17 p. 100 de non-négativation après la deuxième série doivent faire apporter quelques réserves à l'emploi du bismuth au début de la syphilis.

Médicament remarquable chez les arsénorésistants et les arséno-intolérants qui, disent-ils, cependant, doit laisser la place à l'arsenic dans le traitement d'attaque. L'arsenic, — surtout si

on se place au point de vue prophylactique, — a une action sans doute plus brutale, mais plus rapide aussi.

Ces auteurs conseillent, dans les syphilis présérologiques, le traitement mixte arsénobismuthique. Plus tard, c'est une question de tendance. Pour leur part, ils s'en tiennent au traitement arsénobismuthique alterné.

CONCLUSIONS

Comme on le voit, la diversité des traitements est grande, mais si on veut arriver à une conclusion on peut s'arrêter à ceci.

Nous avons à notre disposition trois méthodes :

1° La *méthode combinée*, emploi simultané des remèdes dans la même semaine, dont nous avons vu les avantages mais aussi dont nous avons montré les sérieux inconvénients.

2° La méthode purement *bismuthique ou purement arsenicale* dont nous avons exposé les résultats.

Purement *arsenicale*, elle est à coup sûr insuffisante et peut difficilement être poursuivie très longtemps.

Purement *bismuthique*, elle peut, tout comme la précédente, entraîner des résistances (bismuthorésistances, moins fréquentes cependant que les arsénorésistances).

3° Enfin, la *méthode successive*, emploi alterné de remèdes dans la même série, qui est la méthode dont le type de traitement est celui de M. GOUGEROT et qui paraît, à l'heure actuelle, avoir le plus grand nombre de partisans. C'est celle-ci à laquelle nous nous rallierons en définitive, bien que nous sachions que les trois méthodes soient parfaitement défendables, et affaire de tempérament.

CHAPITRE V

II. — POSOLOGIE DES BISMUTHS LIPOSOLUBLES

Au point de vue des doses, trois théories sont en présence, selon que l'on emploie :

Les très grosses doses;

Les doses moyennes;

Les petites doses.

Comme on le fait toujours, quand on débute avec un médicament, on a naturellement commencé par l'emploi de très *grosses doses*.

Peu d'auteurs, cependant, s'y maintiennent, à cause des accidents d'intoxication.

On est revenu aux *doses moyennes*, et on obtient de bien meilleurs résultats, au point de vue de la tolérance, qu'avec les doses très fortes, qui, sans meilleurs résultats, entraînent le risque de non-absorption et le risque d'accidents.

La question des *petites doses* a été étudiée d'une façon très attentive par LEVADITI, celui-ci ayant remarqué que certains métaux à très petites doses, mais associés à d'autres métaux ou d'autres produits, — entre autres combinés à des produits organiques, — pouvaient donner des résultats bien supérieurs au point de vue thérapeutique.

Mais en fait, à petites doses, le bismuth est nettement insuffisant et à déconseiller au début de la syphilis, et ce n'est que dans des syphilis tardives, syphilis viscérales en particulier, qu'il demeure, — à doses très faibles, — un médicament de premier ordre.

Enfin, il est deux conditions qui doivent entrer en ligne de

compte dans l'établissement de la posologie des liposolubles :

La douleur à l'injection;

La tolérance générale par l'organisme.

L'élément douleur est essentiellement variable d'un sujet à l'autre et il faut souvent tâtonner pour trouver le produit le moins douloureux : ceci dépend et du produit et de la dose injectée. Ce dernier facteur est, d'ailleurs, variable : un malade supporte parfaitement une grosse dose comme 0 gr. 30 de Bi-métal en une seule fois; chez un autre, le *même* produit, douloureux quand on injecte ces 0 gr. 30 d'une seule fois, ne l'est plus lorsque l'injection ne comporte plus que 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de bismuth-métal.

L'élément tolérance, bien entendu, est également très important à observer dans l'étude de la dose de bismuth à injecter.

Les phénomènes d'intolérance légère : courbature, inappétence doivent inciter à diminuer la dose de bismuth-métal injectée chaque fois et à reporter en deux ou trois séances la dose normale hebdomadaire.

Ces restrictions faites, — et elles ont leur importance, — nous allons tâcher de préciser la dose qui paraît se rapprocher le plus de la dose moyenne hebdomadaire à appliquer à l'individu moyen du poids de 60 kilos environ.

Avant d'entrer dans le détail de cette discussion, il faut essayer de savoir si seule la quantité de bismuth-métal agit. L'expérience montre qu'en gros c'est effectivement cette quantité qui joue le rôle essentiel : « Le bismuth-métal contenu dans un sel, dit GALLIOT, paraît être le seul facteur actif. »

Il ne faut pourtant pas, — bien au contraire, — penser que les éléments chimiques associés au bismuth : iode, cholestérol ou autre, n'aient pas un précieux rôle adjuvant, l'expérience clinique vient alors le montrer.

Mais le point essentiel du problème, point capital et cependant souvent perdu un peu de vue, est que ce qui agit, c'est bien directement le bismuth-métal à la réserve de bien observer que ce n'est pas le bismuth injecté, mais le bismuth absorbé (LÉPINAY, de Casablanca). Cette remarque, en particulier, explique la différence

d'action d'un produit insoluble, — donc s'absorbant difficilement, — et de produits hydrosolubles ou liposolubles s'absorbant complètement.

D'ailleurs, il faut bien noter que la posologie ne peut être, — quoiqu'exprimée en bismuth-métal, — la même pour les insolubles, les hydrosolubles et les liposolubles. A cette remarque se rattache le problème de la posologie des hydrosolubles : ces produits sont excellents, car rapidement absorbés et rapidement éliminés; mais cette rapidité d'élimination (24-30 heures pour une dose moyenne) fait que pour que le sujet soit toujours sous l'influence du médicament, il faut augmenter la fréquence des injections (technique parfaite mais peu commode), ou faire chaque fois des doses plus fortes pour que l'élimination soit plus longue, ce qui favorise les accidents (douleurs et intolérance).

Ceci dit, montrant que si le dosage en bismuth-métal est l'essentiel, il n'est pas tout, envisageons ce que les auteurs préconisent comme dose de bismuth-métal à employer dans les cas moyens.

La Réunion dermatologique de Strasbourg (1928) a été consacrée à cette question, mais depuis les idées ont évolué et il est probable que les auteurs s'exprimeraient peut-être actuellement d'une manière un peu différente.

Quelle est donc l'opinion des syphiligraphes ?

MM. SÉZARY et FERNET pensent que la posologie de début, établie avec les solutions aqueuses de bismuth dont la dose était limitée par crainte de douleurs locales ou de stomatites, mérite d'être élevée, avec les suspensions huileuses qui sont localement mieux tolérées.

Ils conseillent donc :

Trois injections par semaine;

Vingt injections par série;

0,26 de Bi-métal par semaine.

C'est là une thérapeutique d'assaut qui, par rapport à d'autres méthodes, nous le verrons, est nettement énergique et qu'il faudrait, à notre avis, réserver aux manifestations précoces de la syphilis ou à des localisations tardives graves.

HUDELO déclare, à propos des liposolubles, que 0 gr. 16 de bismuth par semaine est une dose courante.

MM. CLÉMENT-SIMON, EMERY et MORIN conseillent 0 gr. 04 de bismuth par injection, deux injections par semaine; même pour CLÉMENT-SIMON, une seule par semaine pour les cures d'entretien.

MM. EMERY et MORIN craignent que la préoccupation de la bonne tolérance générale ne soit intervenue ici aux dépens de l'activité thérapeutique. Pour leur part, ils préfèrent les doses de 0 gr. 20 de Bi-métal par semaine.

Pour M. WEISSENBACH, la dose à utiliser est de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de Bi par injection avec deux injections par semaine au début du chancre.

A propos de la posologie des liposolubles, LÉPINAY (de Casablanca) rappelle qu'en thérapeutique bismuthique, ce qui importe ce n'est pas tant la quantité de bismuth-métal injectée, mais la *quantité assimilée, toujours facile à déterminer avec les liposolubles, — puisqu'elle correspond à la dose injectée, —* et toujours variable avec les insolubles dont la plus grande partie reste fixée et inactive.

En principe, il ne dépasse pas 0 gr. 08 à 0 gr. 10 par semaine et il préconise des séries de dix à douze injections.

« La forme idéale de la bismuthothérapie, dit également Marcel PINARD, paraît être le bismuth liposoluble. »

Pour un adulte, quinze injections de 0 gr. 08 de bismuth-métal lui paraissent un minimum; un mois d'arrêt entre les séries lui paraît un maximum.

Les premières solutions huileuses employées par FOURNIER et SCHWARTZ étaient titrées à 0 gr. 05 de Bi-métal par centimètre cube et on injectait à un sujet adulte 2 centimètres cubes de la solution, soit 0 gr. 10 de Bi-métal par injection, la série étant de douze injections.

Plus tard, ils utilisèrent un titrage en Bi-métal un peu plus faible : 0 gr. 04 par centimètre cube, soit 0 gr. 08 par injection, et ils déclarent que cette dose est la dose optima pour l'adulte, « dose nécessaire pour obtenir des résultats immédiats aussi éclatants qu'avec les arsénobenzènes intraveineux, et des résultats sérologiques plus constants et dans un pourcentage plus grand qu'avec ceux-ci ».

M. PAUTRIER déclarait en concluant :

« Des doses trop élevées ont été faites au début, et on obtient les mêmes résultats avec des doses inférieures. Il paraît bon de s'y rapporter. »

Ainsi une évolution tend, depuis plusieurs années, à réduire sensiblement les doses employées. Alors que jusque vers 1930 on employait couramment des doses de bismuth atteignant 0 gr. 10 par injection, voire 0 gr. 15, 0 gr. 20, on se limite actuellement à des doses sensiblement inférieures. CLÉMENT-SIMON, à Saint-Lazare, n'injecte que 0 gr. 08 à 0 gr. 12 de liposoluble par semaine et cette posologie paraît avoir diminué les accidents dans une proportion notable tout en permettant d'obtenir des résultats analogues.

La médecine possède donc, avec les dérivés liposolubles bismuthiques, une arme très précieuse, très active et peu dangereuse. D'ailleurs, les inconvénients de cette thérapeutique tendent à s'atténuer, — les préparations de ces composés étant de plus en plus soignées, de nouveaux produits étant étudiés, — les thérapeutes sachant enfin mieux employer ces médicaments.

Le bismuthostérol, dont nous avons fait l'expérimentation dans le traitement de la syphilis, est une de ces nouvelles préparations liposolubles.

Complexe organo-métallique appartenant au point de vue chimique au groupe des métallostérols, sa découverte en revient à E. CHARRON qui en a fait la synthèse. Au point de vue pratique, ce produit (1) est présenté sous forme d'ampoules de 4 centimè-

(1) *Stérobi*, fabriqué par Sféat, à Saint-Denis.

tres cubes dosées à 0 gr. 06 de bismuth-métal, ou en ampoules de 1 centimètre cube pour l'usage infantile, chaque centimètre cube contient 0 gr. 015 de bismuth-métal. Ce dosage est rationnel comme l'expérimentation le vérifie facilement.

POSOLOGIE DU BISMUTHOSTEROL

Nous avons donc à notre disposition, pour la thérapeutique, des ampoules dosées à 0 gr. 06 et nous avons d'une manière générale, — nous reportant à ce que faisaient les syphiligraphes qui employaient ce produit à Saint-Louis, à Saint-Lazare ou ailleurs, — adopté la technique suivante :

Chez l'adulte.

Deux injections de l'ampoule entière par semaine en totalisant douze à vingt injections par série : vingt pour les syphilis contagieuses, douze à quinze pour les syphilis en traitement de consolidation.

Nous faisons donc 0 gr. 12 de bismuth-métal par semaine et 0 gr. 72 à 1 gr. 20 par série.

Chez l'enfant.

Nous nous sommes surtout inspiré des travaux de M. MARCOVICI qui, dans une thèse récente faite à l'Hôpital Trousseau, rapporte son expérience du bismuthostérol. Les doses à employer sont de 2 milligrammes de bismuth-métal par semaine et par kilogramme de poids de l'enfant.

Chez l'enfant plus grand, qui marche déjà, on peut utiliser les doses d'un centigramme par année d'âge et par semaine, en une ou deux injections hebdomadaires et par série de dix à quinze injections.

(D'ailleurs, suivant les auteurs, les doses en Bi-métal varient entre 2 milligrammes par kilo et par semaine (GALLIOT, MIGNOT), et 6 milligrammes (BOULLANGER-PILET).

La moyenne est cependant :

Naissance	3 kilos = 0,008	} par semaine.
6 mois	7 kilos = 0,02	
1 an	10 kilos = 0,03	
5 ans	15 kilos = 0,04	
10 ans	25 kilos = 0,06	

En somme, puisque la concentration des ampoules de solution est à 0 gr. 015 par centimètre cube :

Jusqu'à 2 ans : on pratiquera des injections hebdomadaires de 1/2 à 1 centimètre cube.

De 1 à 5 ans : on pratiquera des injections hebdomadaires de 1 à 2 centimètres cubes.

De 5 à 10 ans : on pratiquera des injections hebdomadaires de 2 à 4 centimètres cubes,

En faisant dix à quinze injections par série.

CHAPITRE VI

ÉTUDE CHIMIQUE DU BISMUTHOSTÉROL

Le bismuthostérol appartient à la famille des métallo et des métalloïdo-stérols découverts et introduits en thérapeutique par E. CHARRON. C'est, au point de vue chimique, une dichloro-bismutho-chloro-cholestéryline, composé parfaitement défini, qui répond à la formule développée suivante :



PROPRIETES

Le bismuthostérol est un produit de couleur noire ayant l'aspect d'une matière résineuse.

Son poids moléculaire égale 1.361.

Il contient pour 100 :

Bi-métal	30,56
Cl	15,57
Gamma cholestéryline	53,87

Le bismuthostérol est soluble dans les huiles, les graisses et très soluble dans les différents solvants organiques : éther, chloroforme, benzène, etc., exception faite, toutefois, pour la ligroïne dans laquelle il prend une forme colloïdale. Sa stabilité vis-à-vis de l'humidité est relativement considérable.

CHOLESTERYLINÉS

Il existe trois cholestérylines que l'on désigne par les lettres α β γ .

Les cholestérylines se préparent en déshydratant le cholestérol normal par l'acide sulfurique étendu d'un demi-volume d'eau.

La variété « alpha » cristallise en belles aiguilles blanches feutrées, fondant à 240°. Elle est très soluble dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'essence de térébenthine, et presque insoluble dans l'éther.

La variété « bêta » se présente en fines lamelles de coloration jaune, fondant à 255°. Elle est très soluble dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, et un peu plus soluble dans l'éther que la cholestéryline « alpha ».

La cholestéryline « gamma » est un produit amorphe de coloration brun clair, fondant à 127°, et très soluble dans l'éther, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone (1).

REACTIONS COLOREES

De même que les stérols, les cholestérylines peuvent être identifiées et différenciées, soit par des réactions classiques du type Salkowsky ou Liebermann, soit par des réactions aux aldéhydes aromatiques ou hétérocycliques. Voici celles que J. BEAUFILS a mises au point en ce qui concerne la cholestéryline gamma présente dans la molécule du bismuthostérol.

Réaction de Salkowsky.

Solution chloroformique de cholestéryline gamma....	2 cc.
Acide sulfurique pur	2 cc.

A la surface de séparation des liquides non mélangés, il se produit un anneau rouge.

Après mélange intime, le chloroforme se sépare, coloré en rouge vif, et l'acide sulfurique prend une teinte jaune orangé.

(1) Les recherches analytiques concernant le bismuthostérol ont été faites par M. V. AUGER, professeur de chimie à la Sorbonne.

Réaction de Liebermann.

Solution chloroformique de cholestéryline gamma	1 cc.
Anhydride acétique	5 cc.
Acide sulfurique pur	II gouttes.

Il se développe une coloration rouge intense qui vire, après quelques instants, au violet améthyste puis au vert foncé.

Réactions aux aldéhydes.

Les aldéhydes employés ont été : le furfurol, l'aldéhyde benzoïque, l'aldéhyde salicylique, la vanilline.

La réaction du type Salkowsky, avec addition à la solution chloroformique de cholestéryline gamma de deux gouttes d'une solution au centième de l'un ou l'autre de ces aldéhydes, permet d'obtenir au niveau de la couche sulfurique un dichroïsme vert-rouge remarquable.

Avec la réaction de Liebermann, et en ajoutant après les réactifs habituels 2 centimètres cubes de la solution aldéhydique, on obtient :

- 1° Un anneau caractéristique;
- 2° Une teinte caractéristique après mélange.

Ces réactions pratiquées sur la cholestéryline gamma pure et sur la matière organique du bismuthostérol privé de Cl et Bi par un traitement approprié, ont montré l'identité absolue des deux produits.

CHAPITRE VII

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE BISMUTHOSTÉROL

Dans ce chapitre, nous étudierons :

- a) La toxicité de ce composé chez l'animal;
- b) L'allure de son élimination urinaire chez l'homme permettant d'apprécier ses modalités d'absorption.

A. — Toxicité du bismuthostérol

Les essais de toxicité du bismuthostérol ont été pratiqués sur le lapin en se servant d'une solution huileuse telle que :

1 cc. = 0 gr. 0225 de bismuth-métal.

A un lot de six lapins adultes, en bon état physiologique, il a été injecté par voie sous-cutanée les doses suivantes :

Lapin n° 1	: 2 cc.	par kilo	= 0 gr. 045	de Bi-métal	par kilo.
Lapin n° 2	: 2 cc. 5	par kilo	= 0 gr. 056	—	—
Lapin n° 3	: 3 cc.	par kilo	= 0 gr. 067	—	—
Lapin n° 4	: 3 cc. 5	par kilo	= 0 gr. 078	—	—
Lapin n° 5	: 4 cc.	par kilo	= 0 gr. 090	—	—
Lapin n° 6	: 5 cc.	par kilo	= 0 gr. 11	—	—

Les animaux ont été observés pendant le laps de temps nécessaire au retour à leur poids initial.

RESULTATS

L'injection tiédie, poussée lentement sous la peau de l'abdomen, détermine à l'endroit de la piqûre une masse qui se résorbe d'autant plus rapidement que le volume injecté a été moins considérable. L'injection n'est pas douloureuse et ne détermine aucune intolérance locale.

Du point de vue général, avec toutes les doses utilisées, on constate :

— Dès le jour même de l'injection, inappétence et asthénie;

— Dès le lendemain, un fléchissement de la courbe du poids qui va en s'accroissant.

Pour les doses inférieures de 0 gr. 045 et 0 gr. 056 par kilo, la courbe de poids se relève assez rapidement et, en une ou deux semaines au plus, l'animal redevient normal.

Pour les doses supérieures de 0 gr. 077 à 0 gr. 11 par kilo, on enregistre la même amélioration, toutefois la courbe de poids ne rejoint son horizontale initiale qu'aux environs du vingt ou vingt-cinquième jour.

CONCLUSIONS

Le bismuthostérol renferme le bismuth sous une forme particulièrement inoffensive puisque, jusqu'à 0 gr. 11 de Bi-métal par kilo, il ne détermine chez le lapin aucun accident grave.

Voici, d'ailleurs, le détail des expériences :

LAPIN N° 1

Non gravide : 2 kg. 085.

2 cc. de stérobi par kilo = 0 gr. 045 Bi par kilo.

4 cc. 2 en tout = 0 gr. 095 Bi en tout.

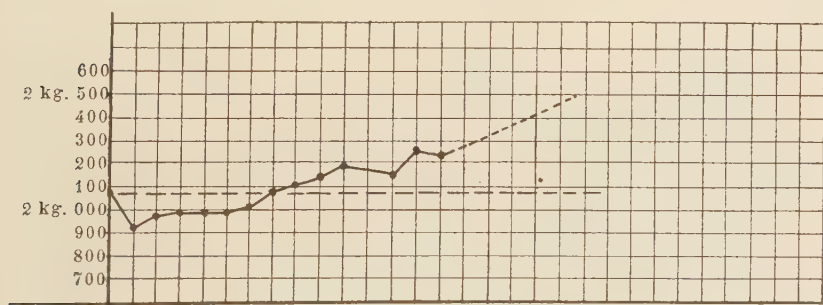
Injection sous-cutanée.

7 septembre 1932		2 kg. 085 (jour de l'injection)
8	—	1 kg. 915
9	—	1 kg. 965
10	—	1 kg. 975
11	—	
12	—	1 kg. 975
13	—	2 kg.
14	—	2 kg. 065
15	—	2 kg. 100
16	—	2 kg. 135
17	—	2 kg. 185
18	—	
19	—	2 kg. 155
20	—	2 kg. 285
21	—	2 kg. 250

Léger amaigrissement et retour rapide au poids initial.

Puis augmentation du poids jusqu'à 2 kg. 500.

Survie.



2 cc. p. kg. = 0 gr. 045 Bi-métal p. kg.

LAPIN N° 2

2 kg. 425.

2 cc. 5 de stérobi par kilo = 0 gr. 056 Bi par kilo.

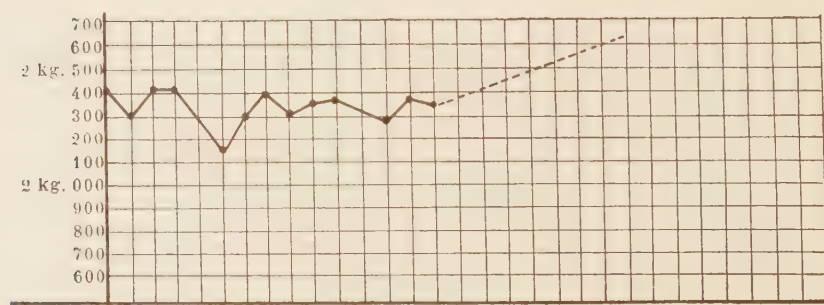
6 cc. en tout = 0 gr. 135 Bi en tout.

Injection sous-cutanée.

7 septembre 1932		2 kg. 425 (jour de l'injection
8	—	 2 kg. 315
9	—	 2 kg. 435
10	—	 2 kg. 425
11	—	
12	—	 2 kg. 165
13	—	 2 kg. 305
14	—	 2 kg. 415
15	—	 2 kg. 310
16	—	 2 kg. 345
17	—	 2 kg. 375
18	—	
19	—	 2 kg. 305
20	—	 2 kg. 415
21	—	 2 kg. 375
22	—	 2 kg. 365
3 octobre 1932		2 kg. 615

Amaigrissement discontinu mais peu intense. L'animal reste assez voisin de son poids initial.

Survie.



2 cc. 5 p. kg. = 0 gr. 056 Bi-métal p. kg.

LAPIN N° 3

Gravide : 2 kg. 555.

3 cc. de stérobi par kilo = 0 gr. 067 Bi par kilo.

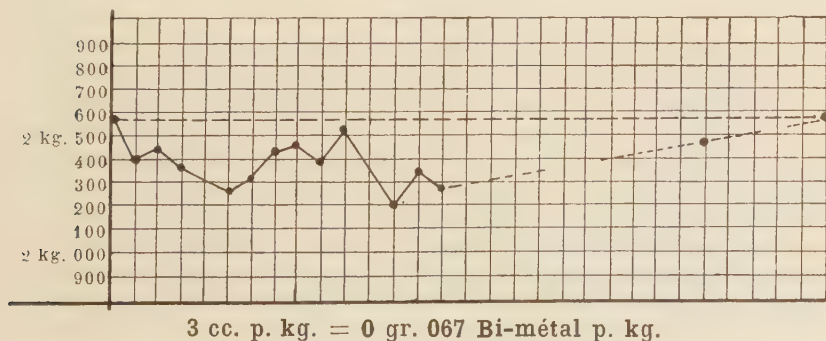
7 cc. 7 en tout = 0 gr. 173 Bi en tout.

Injection sous-cutanée.

7 septembre 1932		2 kg. 555 (jour de l'injection)
8	—	2 kg. 405
9	—	2 kg. 425
10	—	2 kg. 385
11	—	
12	—	2 kg. 280
13	—	2 kg. 315
14	—	2 kg. 435
15	—	2 kg. 455
16	—	2 kg. 400
17	—	2 kg. 525
18	—	
19	—	2 kg. 350
20	—	2 kg. 365
21	—	2 kg. 375
22	—	2 kg. 450
23	—	2 kg. 510
24	—	2 kg. 580

Amaigrissement plus considérable, coïncidant avec perte de l'appétit et asthénie de l'animal. Néanmoins, celui-ci revient au voisinage de son poids normal, et le dépassera ensuite.

Survie.



LAPIN N° 4

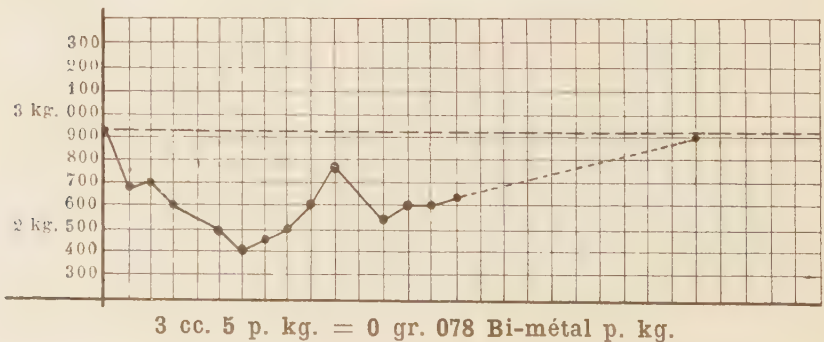
2 kg. 915.

3 cc. 5 de stérobi par kilo = 0 gr. 078 Bi.

10 cc. 2 en tout = 0 gr. 230 Bi.

7 septembre 1932		2 kg. 915 jour de l'injection
8	—	 2 kg. 685
9	—	 2 kg. 700
10	—	 2 kg. 615
11	—	
12	—	 2 kg. 505
13	—	 2 kg. 405
14	—	 2 kg. 465
15	—	 2 kg. 505
16	—	 2 kg. 615
17	—	 2 kg. 785
18		
19	—	 2 kg. 550
20	—	 2 kg. 615
21	.	 2 kg. 615
22	—	 2 kg. 750
23	—	 2 kg. 810
24		 2 kg. 905
25	—	
26	—	
27	—	 2 kg. 930

Amaigrissement marqué, inappétence et asthénie, puis reprise.
Survie.



LAPIN N° 5

2 kg. 390.

4 cc. de stérobi par kilo = 0 gr. 09 Bi par kilo.

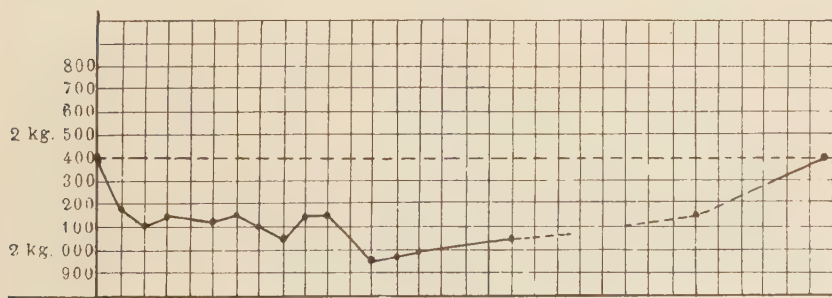
9 cc. 6 en tout = 0 gr. 21 Bi en tout.

Injection sous-cutanée.

14 septembre 1932		2 kg. 390 (jour de l'injection)
15	—	 2 kg. 170
16	—	 2 kg. 105
17	—	 2 kg. 145
18	—	
19	—	 2 kg. 125
20	—	 2 kg. 165
21	—	 2 kg. 115
22	—	 2 kg. 015
23	—	 2 kg. 155
24	—	 2 kg. 160
25	—	
26	—	 1 kg. 955
27	—	 1 kg. 975
28	—	 2 kg. 015
29	—	 2 kg. 085
30	—	 2 kg. 140
1 ^{er} octobre 1932		2 kg. 230
2	—	 2 kg. 310
3	—	 2 kg. 405

Amaigrissement; inappétence, asthénie prolongées.

Retour au poids initial. Survie.



4 cc. p. kg. = 0 gr. 09 Bi p. kg.

LAPIN N° 6

3 kg.

5 cc. de stérobi par kilo = 0 gr. 11 Bi par kilo.

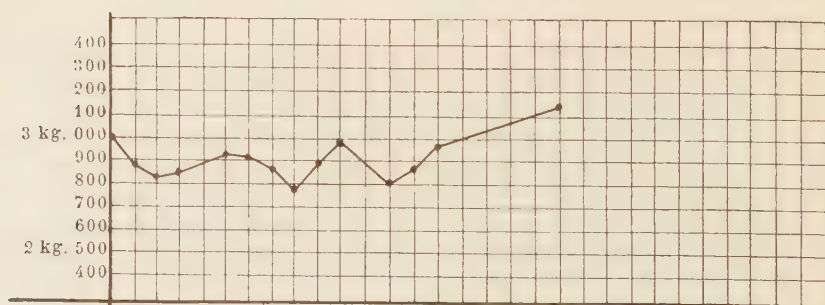
15 cc. en tout = 0 gr. 33 Bi en tout.

Injection sous-cutanée.

14 septembre 1932		3 kg.	(jour de l'injection)
15	—		2 kg. 870
16	—		2 kg. 815
17	—		2 kg. 840
18	—		
19	—		2 kg. 915
20	—		2 kg. 915
21	—		2 kg. 875
22	—		2 kg. 795
23	—		2 kg. 905
24	—		3 kg. 040
25	—		
26	—		2 kg. 800
27	—		2 kg. 865
28	—		2 kg. 985
29	—		3 kg. 040

Amaigrissement, asthénie, inappétence, reprise relativement rapide.

Survie.



5 cc. p. kg. = 0 gr. 11 Bi-métal p. kg.

B. — Élimination urinaire

L'étude de l'élimination du bismuth par les urines au cours du traitement par le bismuthostérol a été faite par Mlle E. TISSIER, pharmacienne de l'Hôpital Saint-Lazare, qui a bien voulu nous communiquer les résultats suivants :

« Le procédé que nous avons choisi pour suivre l'élimination urinaire du bismuth a été le procédé de dosage le plus usuel, celui de LÉGER-AUBRY-LAPORTE un peu modifié. Nous exposerons rapidement la technique employée et le résumé de nos recherches.

TECHNIQUE

« Ce procédé repose sur le fait que le Bi en solution nitrique donne, avec le réactif d'Aubry (iodure de K plus sulfate d'alcaloïde) un iodobismuthate d'alcaloïde, de coloration jaune orangé caractéristique dont l'intensité varie proportionnellement à la quantité de Bi en solution, ce qui permet le dosage.

« Les réactifs nécessaires pour pratiquer ces dosages sont :

« 1° Le réactif de LÉGER-AUBRY;

« 2° Une solution titrée de Bi à 1 gramme par litre de Bi-métal.

« 1° *Réactif de LÉGER-AUBRY modifié.* — Le réactif de LÉGER-AUBRY a pour formule :

Sulfate de quinine officinal	1 gr.
I K	2 gr.
Eau distillée	Q.S. pour 100 cc.

« Ce réactif a l'inconvénient d'introduire, pour obtenir la dissolution du sulfate de quinine, quelques gouttes de $\text{SO}^4 \text{H}^2$; ce qui acidifie le milieu et cause le plus souvent un dégagement d'iode qui peut troubler les résultats; et, dans ce cas, il se forme dans le réactif un précipité de tétra-iodoquinine.

« La coloration jaune orangé du précipité ténu qui se forme étant générale pour tous les alcaloïdes, il est préférable d'utiliser (comme il l'a été préconisé par MM. LARDAT et BUISSON) le sulfate de spartéine, soluble parfaitement dans l'eau distillée froide sans addition d'acide; de plus, ce réactif dans lequel ne se produit aucune coloration jaune semble d'une meilleure conservation; la formule en est :

Sulfate de spartéine	1 gr.
I K	2 gr.
Eau distillée	Q.S. pour 100 cc.

« 2° *Préparation de la solution-étalon de Bi à 1 gramme par litre.* — Cette solution se prépare en partant du sous-nitrate de Bi officinal, qu'on transforme par calcination en $O^3 Bi^2$ et qu'on dissout par addition de $NO^3 H$ à l'eau employée.

« Bien souvent, les quantités à doser variant entre 0 mgr. 01 et 0 mgr. 5, cette solution renfermant 1 milligramme pour 1 centimètre cube est encore trop concentrée, et on est obligé de la diluer au $1/10^o$, de manière à avoir une échelle allant de $1/100^o$ de milligramme à 1 milligramme en vingt tubes.

« Cette échelle s'obtient en mesurant dans chaque tube la quantité voulue de solution de Bi titré, en complétant à 10 cc. et en ajoutant 2 centimètres cubes de réactif.

« Dans le cas où le précipité a été trop abondant, nous l'avons redissout dans 10 centimètres cubes d'acétone, suivant le procédé Laporte.

« *Dosages.* — Nos recherches et dosages ont été pratiqués sur la totalité des urines de vingt-quatre heures en appliquant la méthode suivante :

- « 1° Destruction de la matière organique;
- « 2° Calcination;
- « 3° Comparaison à l'échelle.

« 1° *Destruction de la matière organique.* — La quantité d'urine employée a été presque toujours de 100 centimètres

cubes; l'attaque et la destruction de la matière organique a été faite à l'aide du mélange sulfonitrique de 15 centimètres cubes; urine et mélange sulfonitrique étaient introduits dans un matras de Kjeldahl et portés à ébullition jusqu'à concentration du liquide; au moment où la masse charbonne et où les vapeurs blanches de SO^3 se produisent, on doit élever la température pour obtenir un liquide à peu près incolore.

« 2° *Calcination.* — A ce moment, le liquide sirupeux est introduit dans une capsule, et le ballon rincé plusieurs fois à l'eau distillée; puis la solution est concentrée doucement et calcinée; la calcination doit être poussée assez loin et à forte température, de manière à chasser le plus possible les acides qui, dans la suite, pourraient être gênants en présence du réactif en provoquant un dégagement d'iode.

« 3° *Comparaison à la gamme-étalon.* — Les cendres provenant de la calcination sont reprises par l'eau distillée jusqu'à obtenir 10 centimètres cubes de liquide, qui doit être bien limpide.

« Sur le liquide ainsi obtenu, on fait agir 2 centimètres cubes de réactif et on compare l'intensité de coloration à la gamme-étalon.

CHOIX DES MALADES

« Pour étudier le plus complètement possible le passage du bismuth dans les urines, nous avons dû nous adresser à plusieurs catégories de malades, et nos observations portent :

« — Sur des malades n'ayant jamais eu aucun traitement spécifique et chez lesquelles on commence la thérapeutique d'assaut par le bismuthostérol;

« — Sur des malades en cours de traitement, exclusivement par le bismuthostérol;

« — Sur des malades ayant eu des cures complètes;

« — Sur des malades n'ayant eu qu'une fraction de cure par ce médicament (pour apprécier les phénomènes d'accumulation);

« — *Pour toutes ces malades, le rythme des injections était de deux par semaine.*

« Nous avons été amené à faire de nombreux dosages, dans des cas très différents, et les conclusions que l'on peut en dégager sont les suivantes :

« 1° L'élimination du bismuth par les urines au cours d'un traitement par le bismuthostérol ne commence, en moyenne, que le deuxième jour du traitement;

« 2° Cette élimination est lente jusqu'au neuvième jour environ (troisième piqûre);

« 3° A ce moment, l'élimination augmente assez rapidement; puis la courbe prend une allure oscillatoire due à la répétition des injections, mais dont les chiffres moyens dessineraient un plateau, ce plateau durant tant que le traitement est poursuivi (en réalité, ce plateau est une ligne très légèrement ascendante);

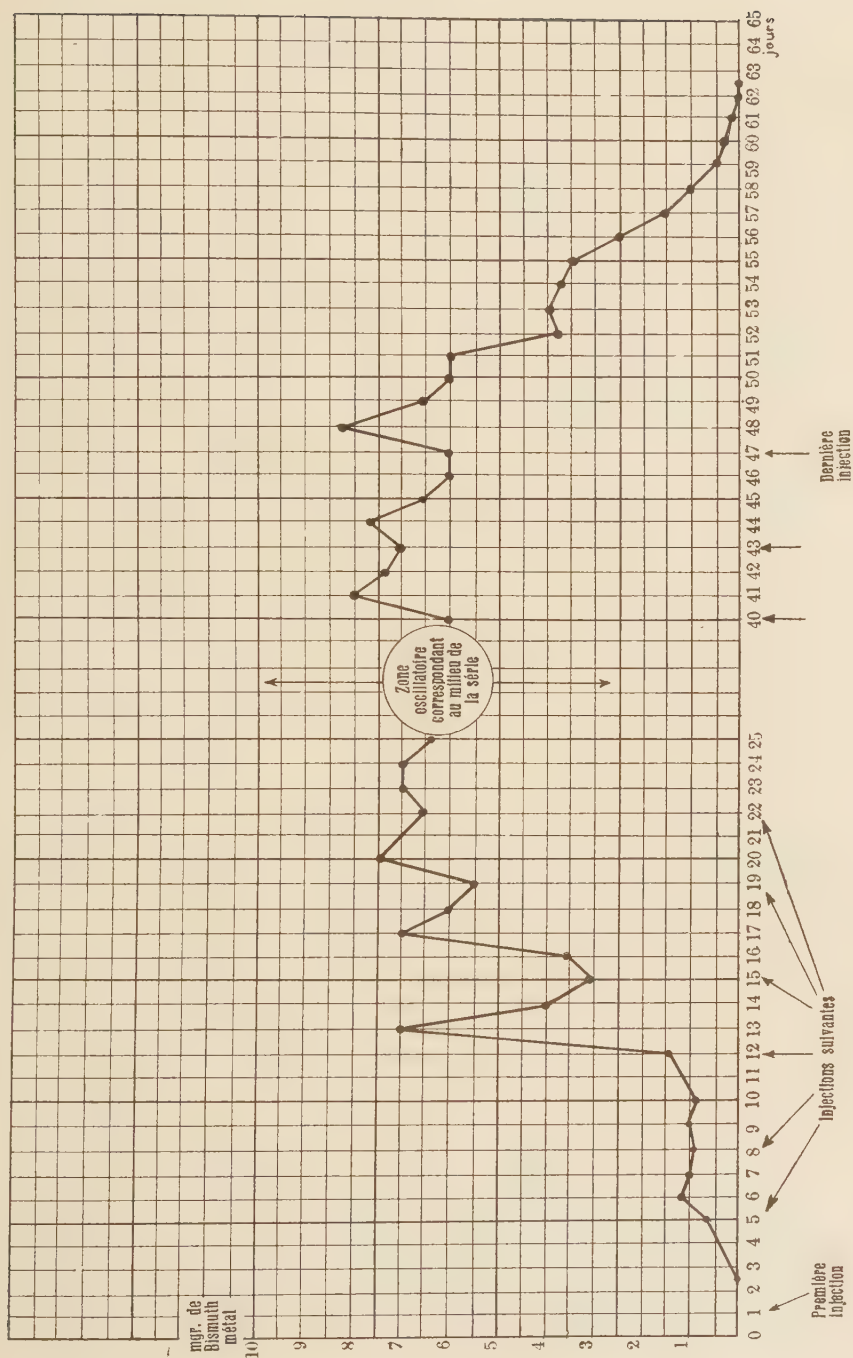
« 4° Lorsqu'on interrompt le traitement, l'élimination diminue, présentant encore quelques variations selon les jours, mais cesse au bout de quinze à vingt jours (alors qu'avec les hydrosolubles le bismuth est éliminé en quelques heures et qu'avec les insolubles cette élimination se prolonge plus d'un mois);

« 5° Cette chute de la courbe a à peu près la même durée, que la série ait été arrêtée à la septième piqûre ou, au contraire, poursuivie au delà de la douzième.

« Si nous résumons en une courbe générale les courbes d'élimination obtenues dans les différents cas, nous trouvons l'expression graphique suivante :

Elimination du bismuth par l'urine au cours du traitement par le bismuthostérol.

— 67 —



CHAPITRE VIII

ÉTUDE CLINIQUE

Encouragé par les données du laboratoire, nous avons voulu nous rendre compte des résultats que le bismuthostérol était capable de donner en clinique.

Notre expérimentation a surtout été conduite à l'Hôpital Saint-Louis, à l'Hôpital Saint-Lazare et à l'Hôpital de Saint-Denis et nous tenons à remercier tout spécialement M. le Professeur GOUGEROT, MM. CLÉMENT-SIMON, Paul BLUM, M. SÉE, P. BRALEZ, A. CARTEAUD, qui ont bien voulu nous faciliter notre travail.

Comme dans toute étude de la valeur d'un produit au point de vue thérapeutique, deux chapitres doivent être étudiés :

La tolérance de l'organisme vis-à-vis du médicament;

L'efficacité de ce médicament sur les lésions et les tests biologiques.

Tolérance

D'une manière générale, c'est la valeur du bismuthostérol à ce point de vue qui mérite le plus d'être notée, car, — et notre avis est partagé par tous ceux qui l'ont expérimenté, — ce médicament permet de conduire la thérapeutique de la syphilis par le bismuth sans aucun incident.

A notre connaissance, plus de 15.000 injections ont été pratiquées depuis plus d'un an et les manifestations d'intolérance ont été véritablement la grande exception.

TOLÉRANCE LOCALE

Le bismuthostérol mérite à ce point de vue d'être signalé, car il ne crée ni douleur au point de l'injection, ni rétention huileuse ou bismuthique intramusculaire. En effet, ce médicament nous a paru nettement moins douloureux que la généralité des autres

bismuths et pratiquement l'élément douleur ne vient jamais gêner la poursuite du traitement.

Jamais nous n'avons non plus constaté après les injections la présence de nodules de rétention; or, l'on sait combien ces indurations, ces nodosités, sont gênantes et par la douleur qu'elles occasionnent et par la gêne qu'elles peuvent constituer à de nouvelles injections intramusculaires, enfin par le risque d'abcès qu'elles peuvent créer.

Il faut insister, nous semble-t-il, sur cette absence de rétention qui porte sur le bismuth-métal (puisque l'élimination se fait en quelques jours) et sur l'huile servant de solvant (puisque'on ne retrouve pas de nodules localement). Or, on sait que la rétention bismuthique locale, si fréquente avec les insolubles, peut déclencher des accidents toxiques tardifs, et l'on sait également que la rétention huileuse est une cause importante d'abcès.

On a signalé après les injections de liposolubles un accident local, exceptionnel d'ailleurs mais très grave : la dermite livédoïde de NICOLAU : nous n'en avons jamais observé avec le bismuthostérol.

STOMATITE

Par contre, comme avec tout traitement bismuthique, nous avons observé plusieurs cas de stomatite, principalement à l'Hôpital Saint-Lazare, ceci semblant dû au mauvais état dentaire des malades qui s'y trouvent. Cependant, ces stomatites ne peuvent guère être considérées comme un accident thérapeutique pour plusieurs raisons :

Tout d'abord leur rareté par rapport au nombre d'injections pratiquées;

Ensuite, le fait qu'elles apparaissent au cours de cures particulièrement intensives aux environs de la douzième à la quinzième piqure, à un moment où la cessation du traitement ne présente aucun inconvénient. D'ailleurs, le seul fait d'interrompre la thérapeutique fait céder la stomatite;

Enfin, leur bénignité, puisque nous n'avons jamais rencontré de forme bien importante.

AUTRES INCIDENTS

A un autre point de vue, l'emploi du bismuthostérol nous a semblé également satisfaisant : nous avons recherché avec un soin attentif l'albuminurie chez nos malades, mais n'en avons jamais constaté, de même bien entendu pour les accidents rénaux plus graves. Nous n'avons rien rencontré non plus comme accidents hépatiques ou cutanés.

L'asthénie bismuthique ne nous a pas frappé et peut-être que son absence est due à la présence du noyau stérol.

Par contre, dans un cas (observation n° X), à la sixième piqûre, une de nos malades s'est plainte de pesanteur gastrique et a vomi. Nous avons pourtant continué le traitement, les accidents ne se sont pas renouvelés et il est possible qu'il se soit agit d'un épiphénomène.

MM. CLÉMENT-SIMON, BRALEZ, DUREL et PERETON ont rapporté à la Société de Dermatologie un curieux cas de cervico-vaginite apparue après un traitement intensif par le bismuthostérol (dix-neuvième injection) et qui semble bien devoir être rapproché des stomatites bismuthiques bien connues. D'ailleurs, cette lésion, du plus haut intérêt pathogénique, a rapidement évolué vers la guérison.

En somme, le bismuthostérol s'est montré particulièrement bien toléré, tant au point de vue local que général.

Signalons, dans ce chapitre de tolérance, les règles édictées par les syphiligraphes pour éviter tout incident au cours de n'importe quel traitement bismuthique, règles, d'ailleurs, dont les principales sont l'examen dentaire et l'examen des urines avant l'injection.

Voici donc ces quelques notes sur la prophylaxie des accidents du bismuth en général :

Par l'examen du sujet avant le traitement :

1° On fera préciser s'il ne vient pas de subir un traitement bismuthique, on s'efforcera de dépister une sensibilité particulière ou une anaphylaxie au bismuth. Au besoin, on tâtera sa susceptibilité en injectant 1 centimètre cube de sel soluble;

2° On recherchera l'existence ou la notion d'abcès fessiers antérieurs;

3° On pratiquera un examen soigneux de la bouche et des dents;

4° On demandera un examen préalable de la fonction rénale.

Pour le Professeur GOUGEROT, si l'azotémie dépasse 0,75, il faut différer le traitement.

En tout cas, à la moindre apparition de signes rénaux, mieux vaut le cesser;

5° On fera l'examen du foie, de la peau;

6° On tiendra compte des sujets faibles, pâles, anémiés, amaigris et, dans ce cas, on préférera l'arsenic;

7° S'il s'agit de tuberculeux, il faudra avoir bien soin, pendant le traitement, de suivre la courbe du poids, la température, la tension artérielle.

Au cours du traitement :

Il faudra surveiller le malade et se conformer à certaines règles de prudence dans la conduite du traitement, à certaines règles de technique pour les injections.

1° Pour les injections : On repérera la zone non dangereuse : partie supéro-externe de la fesse.

On évitera les zones sclérosées.

On évitera d'injecter s'il vient du sang et, avant d'injecter lentement, on aspirera avec la seringue, s'arrêtant à la moindre goutte de sang.

2° Pour la posologie. Nous avons déjà longuement insisté sur ce point. En principe, on se limitera à 0 gr. 06 de bismuth-métal par injection et une ou deux injections par semaine.

3° Mais surtout on surveillera l'élimination du bismuth et, dans les urines, on recherchera l'albumine.

On examinera avec grand soin les dents, les gencives et on supprimera toute cause d'irritation locale (tabac, alcool, mets épicés).

4° Enfin, s'il se produit au cours du traitement quelque asthénie, on recourra à une médication tonique associée : strychnine ou adrénaline, par exemple.

Avant de parler de l'efficacité clinique du bismuthostérol, nous citerons quelques observations prises parmi les plus caractéristiques, montrant la parfaite tolérance vis-à-vis du médicament chez des sujets qui s'étaient montrés préalablement particulièrement intolérants vis-à-vis d'autres médications.

OBSERVATION I (Dispensaire de Saint-Lazare).

R... (Gilberte). Syphilis ancienne datant de quatre ans, le début ayant été marqué par une roséole.

Régulièrement traitée jusqu'ici par l'arsenic, on commence un traitement par un bismuth insoluble qui est très mal toléré : une stomatite intense se déclare et oblige à cesser la série. Le B.-W. est subpositif.

Le 24 septembre 1932, on commence une série de douze injections de bismuthostérol.

Le 29 octobre 1932, le Wassermann est négatif total. Le Hecht est à H⁶.

La première série *étant bien tolérée*, une seconde série est reprise et le 30 janvier 1933, les réactions sérologiques sont H⁸ H⁸ (négatif).

OBSERVATION II (Infirmerie de Saint-Lazare).

M... (Lucienne), 25 ans, entre dans le service le 25 mars 1932 pour vaginite. A l'examen, aucun signe de syphilis, sauf une pigmentation légère un peu suspecte du cou.

Cette femme a reçu, deux ans auparavant, un traitement intraveineux à Saint-Louis après une prise de sang « mauvaise » pour angine

suspecte. On a essayé, en outre, la bismuthothérapie par plusieurs composés, tous mal supportés.

Le 29 mars, le B.-W. est à $H^0 H^0$ (positif).

On commence une série de bismuthostérol (deux injections de 4 cc. par semaine) et ces injections *sont très bien supportées*.

La malade n'accuse pas les douleurs abdominales qui auraient accompagné les précédentes séries de bismuth.

Après douze injections et après trois semaines de repos, le 28 mars, la malade est mise à un traitement mixte : novar-bismuthostérol, qui est très bien toléré.

Les observations sont nombreuses où, à la suite d'un traitement commencé par le novarsénobenzène, on a dû, du fait de malaises persistants, interrompre l'arsenic pour le bismuth. Dans tous ces cas, le bismuthostérol s'est montré efficace et parfaitement toléré.

Citons, par exemple, l'observation suivante qui montre à la fois et l'efficacité et la tolérance parfaite vis-à-vis du bismuthostérol :

OBSERVATION III (Dispensaire de Saint-Lazare).

M... (Henri). Il s'agit d'un malade qui vient consulter pour une ulcération chancriforme avec polyadénopathie inguinale, mobile et indolente, le 13 mars 1931.

On pratique un examen à l'ultramicroscope qui est positif.

D'emblée le malade est soumis aux injections de bismuthostérol et il reçoit douze injections.

La cicatrisation du chancre s'opère vers la troisième injection et toute ulcération a disparu à la sixième injection.

Le 2 mai 1931, le résultat sérologique est $H^8 H^8$ (négatif).

Le 23 avril 1932, il revient pour une lésion croûteuse du prépuce, mais sans tréponème; on continue le traitement par le novarsénobenzène.

Celui-ci est très mal toléré et à la troisième injection (0,30), on est obligé de suspendre ce traitement, le malade ayant présenté un malaise assez persistant avec lipothymie et fièvre dans les jours qui suivent l'injection.

Douze injections de bismuthostérol sont prescrites à nouveau. Le 23 juillet 1932, le B.-W. est toujours $H^8 H^8$ (négatif).

Chez les hépatiques, chez les syphilitiques, qui ont, à la suite de séries d'arsenic, fait des complications hépatiques, le bismuthostérol est aussi bien toléré.

Pour exemple, citons parmi d'autres, l'observation suivante :

OBSERVATION IV (Dispensaire de Saint-Lazare).

R... (François), en août 1931, vient consulter pour un chancre mixte et le 3 septembre 1931 le B.-W. et le Hecht sont complètement *positifs*. Deux séries de novarsénobenzène sont bien tolérées. Lors de la troisième série, le malade fait une congestion intense du foie avec hépatalgie, température, ictère qui dure trois semaines environ.

Mis au bismuthostérol, il a parfaitement toléré ce médicament. La dernière série étant arrêtée le 14 avril 1933. Les réactions sérologiques sont entièrement négatives à cette date.

On pourrait citer plusieurs autres observations, permettant de juger de la tolérance de l'organisme vis-à-vis du bismuthostérol. Qu'il nous soit permis de conclure ici, comme nous l'avons énoncé au début de cette étude clinique :

Le bismuthostérol nous a paru posséder au moins les mêmes avantages thérapeutiques que les autres liposolubles et surtout : l'absence de tout ennui local (ni douleur, ni rétention), l'absence de tout signe d'intolérance nous l'ont fait placer au premier rang des préparations liposolubles actuelles.

Efficacité clinique

Si nous envisageons maintenant l'activité du cholestérol de bismuth, nous voyons que les résultats obtenus avec lui sont tout à fait comparables à ceux que nous ont donnés les meilleurs tréponémicides employés par tous jusqu'alors.

Pour nous faire une opinion sur ce nouveau médicament, nous avons adopté la méthode d'expérimentation très précise, que M. CLÉMENT-SIMON emploie dans son service de Saint-Lazare depuis longtemps.

Nous nous sommes donc appliqués à pratiquer systématiquement chaque semaine, à nos malades en traitement, non seulement des réactions de *Bordet-Wassermann* et de *Hecht*, mais

aussi une *réaction de floculation de Vernes*; réaction qui, on le sait, grâce à son ample échelle colorimétrique graduée de 0 à 150, fournit dans la positivité une gamme à nuances qui permet de suivre de plus près l'action exercée sur la sérologie par la thérapeutique employée.

D'autre part, nous avons, de préférence, choisi des malades présentant des accidents syphilitiques primaires et secondaires et n'ayant subi encore aucun traitement.

C'est, en effet, dans ces deux éventualités que l'on peut avoir les tests les plus certains et les plus précis sur la valeur d'une préparation antisypilitique puisque l'on connaît bien la manière dont ces accidents cèdent aux traitements courants.

Chacun de nos malades a reçu douze injections intramusculaires de bismuthostérol (parfois quinze ou vingt), à raison de deux par semaine (soit à chaque piqûre 6 centigrammes de bismuth-métal), le traitement durant six à dix semaines.

Nous avons traité plusieurs malades présentant des *chancres syphilitiques*.

Nous avons constaté une évolution aussi satisfaisante qu'avec les meilleurs liposolubles employés par nous jusqu'ici.

La cicatrisation est aussi rapide. Nous l'avons obtenue entre la sixième et la huitième injection en moyenne, suivant la dimension du chancre.

Un certain nombre de femmes atteintes de *plaques muqueuses* vulvaires et anales ont été également traitées au bismuthostérol. Ici encore, le médicament a prouvé son activité.

Les accidents ont rapidement disparu, plus vite même que les accidents primaires (ce qui s'explique facilement si l'on pense au caractère plus superficiel de l'infiltration).

De même, nous avons vu la *roséole* pâlir et disparaître en quelques piqûres.

Parmi les nombreuses observations de malades traités par le bismuthostérol, nous relevons les suivantes qui nous ont paru les plus caractéristiques.

ACCIDENTS PRIMAIRES

La technique employée a été la technique habituelle, deux injections par semaine, la cicatrisation des lésions a été rapide : de la sixième à la dixième injection (1) :

OBSERVATION I (Saint-Lazare).

P... (Léontine) entre dans le service le 26 octobre 1932 pour un chancre induré du capuchon du clitoris : c'est une érosion de la taille d'une pièce de 50 centimes, débordant du capuchon sur le clitoris avec une base nettement indurée. Dans les deux aines, on constate une adénopathie syphiloïde caractéristique et l'examen à l'ultramicroscope est positif. Le traitement est institué par le bismuthostérol seul, la cure comprenant seize injections.

Le 27 octobre, les réactions sérologiques sont négatives : H⁸ H⁸.

Le 3 novembre, sans doute par réactivation thérapeutique, les réactions sont devenues positives (phénomène d'Herxheimer), le chancre est un peu plus grand et diminuera rapidement les jours suivants.

Le 17 novembre, le Hecht est toujours positif, mais le Wassermann l'est moins.

A la septième injection, l'érosion s'est à peu près cicatrisée.

Courbe du Vernes.

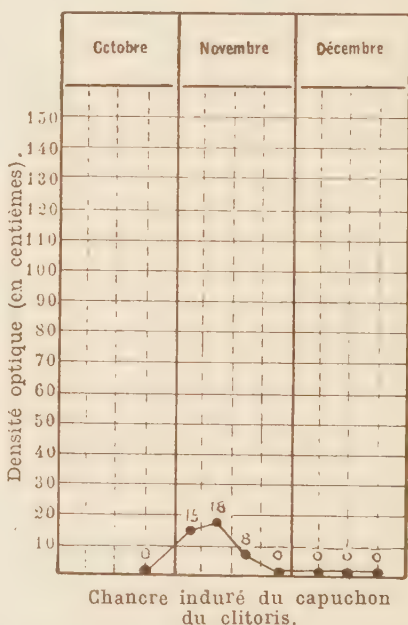


Fig. n° 8.

Observ. n° I.

(1) Les notations H⁰ H⁰ et H⁸ H⁸ indiquent le degré de l'hémolyse dans les deux réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht selon l'échelle de Vernes, H⁰ voulant dire positif total, H⁸ négatif total.

A la dixième injection, l'induration est à peine perceptible; le 4 décembre, les réactions sérologiques sont subpositives (H^4 H^4). Le 11 décembre, le chancre est cicatrisé et les réactions sérologiques négatives totales.

OBSERVATION II (Infirmérie de Saint-Lazare).

M... (Madeleine), 18 ans, entrée dans le service pour *chancre du méat*, le 2 avril 1932. Examen de la lésion à l'entrée : érosion de la taille d'une lentille au pôle inférieur du méat, base très nettement indurée.

Le 4 avril, le Bordet-Wassermann et le Hecht donnent H^6 H^0 (subpositif).

L'examen à l'ultra est négatif, mais des caustiques avaient été appliqués.

Pas de syphilis antérieure. Pas de signes cliniques de spécificité. La malade dit n'avoir jamais eu d'érosion ni d'éruptions.

Sur la foi de l'aspect clinique vraiment typique et du Wassermann subpositif, on commence, le 8 avril, un traitement au bismuthostérol, deux injections d'une ampoule de 4 cc. par semaine.

La guérison de la lésion commence dès la deuxième injection sans adjonction d'aucune autre médication.

La troisième semaine (sixième injection), on ne voit plus l'érosion, mais à la palpation on perçoit encore une induration profonde de la taille d'un pois.

L'adénopathie n'est pas modifiée.

La cinquième semaine (après dix injections), l'érosion a disparu, tout au plus un œil averti peut-il distinguer une teinte un peu plus rosée de la muqueuse. Il persiste encore un très petit noyau induré, l'adénopathie a un peu diminué.

La onzième injection n'est faite que dix jours après, le 23 mai 1932.

La douzième injection, le 26 mai.

En palpant soigneusement, on perçoit un très petit noyau à peine plus dur que le tissu voisin.

Quelques ganglions durs dans l'aîne droite, la date est normale.

Le 4 juin, B.-W. est H^8 H^8 (négatif).

OBSERVATION III (Saint-Lazare).

Ren... (Lucie) entre à l'infirmerie pour un *chancre* syphilitique de la *grande lèvre droite*, le 17 octobre 1932.

L'examen à l'ultramicroscope pratiqué dès l'entrée se montre positif. L'aspect est d'ailleurs caractéristique, l'adénopathie bilatérale.

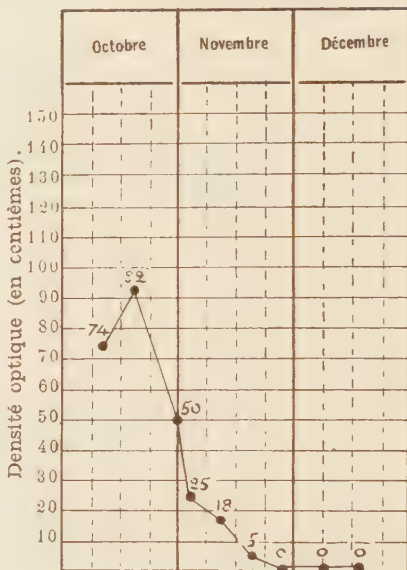
On instaure d'emblée un traitement avec le bismuthostérol (dix-neuf injections).

Le B.-W. positif total à l'entrée n'est pas négativé lors de la première série, mais ne le devient qu'après un repos d'un mois environ.

Le chancre est en voie de cicatrisation à la troisième piqûre. Il a complètement disparu à la septième piqûre. L'adénopathie disparaît beaucoup plus lentement.

La malade n'a pas été revue depuis janvier 1933.

Courbe du Vernes.



Chancre de la grande lèvre.

Fig. n° 9.

Observ. n° III.

ACCIDENTS SECONDAIRES

La technique employée ici est la même que pour la syphilis primaire. On a fait deux injections par semaine, soit 0 gr. 12 de bismuth-métal. Les lésions ont disparu généralement au milieu de la série.

OBSERVATION IV (Infirmerie de Saint-Lazare).

J... (Germaine), 19 ans, entre à l'infirmerie le 1^{er} avril 1932.

Examen à l'entrée : *roséole généralisée*.

Pas de chancre initial connu, pas de cicatrice nette.

Pas de lésion au niveau des muqueuses.

Quelques ganglions occipitaux.

Pas de modifications pigmentaires.

Le 5 avril, B.-W. = H⁰ H⁰ (*positif*).

Cette femme n'avait jamais eu de prise de sang antérieurement et n'avait jamais été traitée.

Le 6 avril, on commence une cure de bismuthostérol intramusculaire (4 cc. par injection, deux injections par semaine).

Le 30 avril (huitième injection), l'éruption a beaucoup pâli, mais laisse encore des traces appréciables.

Le 14 mai (douzième injection), on constate sur le corps quelques petites taches pigmentaires douteuses très pâles, deux petits ganglions cervicaux postérieurs durs et mobiles.

Repos : trois semaines.

Le 4 juin, B.-W. = négatif; Hecht = H⁴, la malade ne présentant d'ailleurs aucun signe clinique de syphilis; on commence une deuxième série de bismuthostérol pour assurer la guérison.

OBSERVATION V (Saint-Lazare).

Ch... (Marcelle) entre dans le service le 15 février 1933.

A l'entrée : *roséole généralisée* prédominant principalement au niveau de la partie supérieure du thorax.

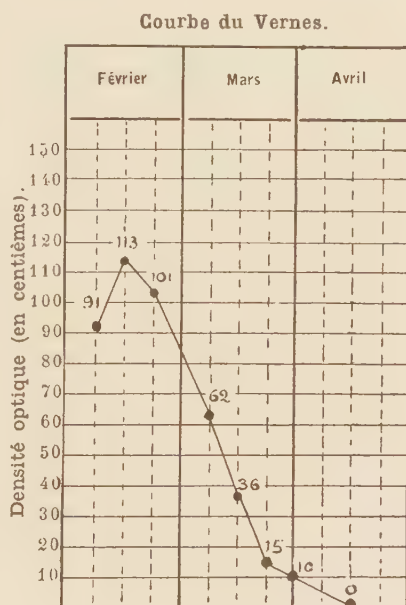
Erosion circonférentielle du col. Quelques pertes, adénopathie inguinale bilatérale, ganglions occipitaux perceptibles.

On met d'emblée la malade au bismuthostérol.

La roséole pâlit dès le milieu de mars, c'est-à-dire après la neuvième injection et a disparu au début d'avril.

Le Wassermann, positif total au début de février, devient B.-W. — — — + en avril.

Il est totalement négatif le 23 avril.



Roséole généralisée.

Fig. n° 10.

Observ. n° V.

OBSERVATION VI (Saint-Lazare).

F... (Simone), 19 ans, entre à l'infirmerie le 5 mai 1932 pour *plaques muqueuses vulvaires et amygdaliennes*.

A l'examen : on constate, dans la bouche, des plaques muqueuses très nombreuses sur le bord de la langue, la face interne des joues, les amygdales.

Dans toute la région vulvaire et périvulvaire, une floraison de syphilitides maculeuses de couleur réséda et de plaques muqueuses. Quelques macules aberrantes à la racine des cuisses.

Pas de trace de roséole au niveau du tronc.

La malade dit n'avoir jamais constaté de chancre et n'avoir jamais subi de traitement antérieurement.

Le 7 mai, on commence le bismuthostérol à la posologie habituelle.

Le 9 mai, résultat du Bordet-Wassermann et du Hecht faits à l'entrée : H⁰ H⁰ (positif).

Le 11 juin, la série habituelle de douze injections est terminée.

La malade ne présente plus aucune lésion syphilitique appréciable. On ne constate plus que deux ou trois petits placards réséda très pâles dans la région périvulvaire.

Le Wassermann est négatif (H⁸).

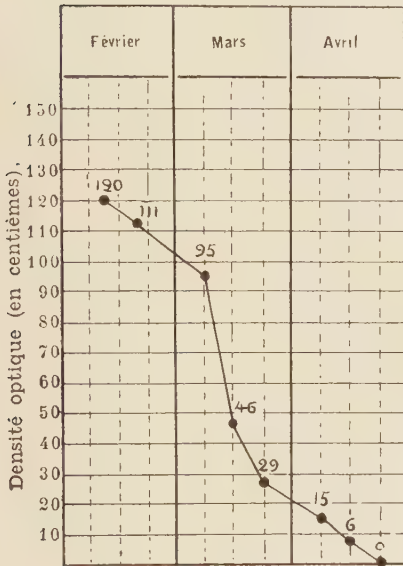
Le Hecht, subnégatif (H⁴).

Durant le traitement, aucune réaction douloureuse, aucun accident d'intolérance.

Le bismuthostérol est repris dans une deuxième série après un repos d'un mois environ.

OBSERVATION VII (Dispensaire Toussaint-Barthélemy).

Courbe du Vernes.



Roséole. Plaques muqueuses.

Fig. n° 11.

Observ. n° VII.

Lév... (Yvonne) consulte pour *roséole et plaques muqueuses vulvaires*, le 19 février 1933.

L'étude des antécédents apprend l'existence d'un chancre de l'amygdale trois mois auparavant.

A l'examen : roséole généralisée, mais l'éruption n'est pas très intense.

Plaques muqueuses vulvaires et périvulvaires, adénopathie inguinale bilatérale.

Le traitement par le bismuthostérol est instauré le 19 février.

A ce moment la réaction de B.-W. est positive totale, la roséole disparaît rapidement à la troisième piqûre. Les plaques vulvaires sont plus tenaces. A la fin de la série, elles ont cependant fort bien cédé au traitement.

Le B.-W. — — ++ le 12 mars, redevient positif le 23 mars.

Il reviendra — — + le 12 avril.

OBSERVATION VIII (Saint-Lazare).

M... (Léo) consulte le 17 juillet pour *plaques muqueuses hypertrophiques anales*. D'emblée mise au traitement par le cholestérol de bismuth. *La cicatrisation des plaques survient dès la cinquième piqûre*. La malade cesse de venir du 16 août jusqu'au 14 septembre 1932. Elle revient à ce moment avec des érosions de la lèvre antérieure du col et du cul-de-sac antérieur; lésions en rapport avec une *cervicite blennorragique*, ulcérations arrondies à fond grisâtre, aphtiforme, cernées d'un liseré rose vif :

L'une sur la lèvre antérieure du col;

L'autre dans le cul-de-sac antérieur.

Leurs dimensions : pièce de 0 fr. 50.

On pratique, par prudence, un examen à l'ultramicroscope qui est négatif.

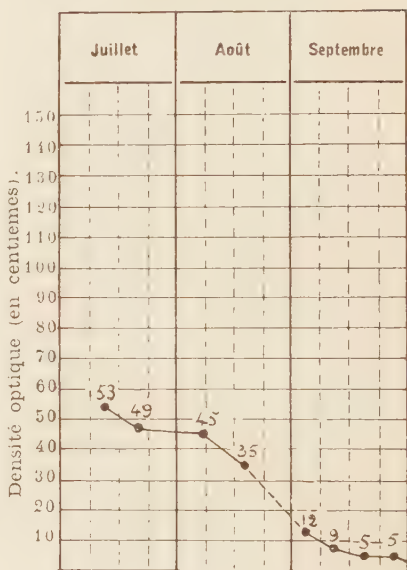
On pratique également une scarification au bras : la cuti, de même que l'intradermo, donnent une réponse négative.

Enfin et d'autre part, le 24 septembre, une inoculation à la cornée du lapin reste négative.

On reprend cependant le traitement bismuthique.

La courbe de Vernes atteint 0 en octobre 1932.

Courbe du Vernes.



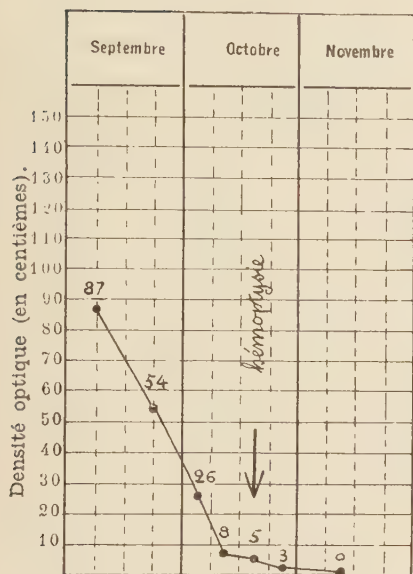
Plaques muqueuses hypertrophiques anales.

Fig. n° 12.

Observ. n° VIII.

OBSERVATION IX (Infirmierie de Saint-Lazare).

Courbe du Vernes.



lésions papuleuses palmaires
et périanales.

Fig. n° 13.

Observ. n° IX.

La... (Henriette). A l'examen à l'entrée, le 19 septembre, on note des lésions *papuleuses* disséminées sur la face antérieure des bras, sur la face palmaire des mains, ainsi que dans la région périanales, mais en moins grande abondance.

Un examen minutieux permet de mettre en évidence une petite ulcération siégeant au niveau de la fourchette. L'adénopathie inguinale est faite de petits ganglions mobiles, indolents, en très grand nombre.

L'étude des antécédents révèle des hémoptysies, il y a quatre ans environ. L'auscultation décèle un foyer ancien localisé à la base gauche.

Le B.-Wassermann pratiqué au début du traitement par le bismuthostérol est positif total.

Le 20 octobre, après une injection, on note un vomissement alimentaire. La température s'élève le soir à 38°5 et le lendemain la malade fait une petite hémoptysie (quatre crachats hémoptoïques); les syphillides sont complètement guéries malgré leur importance.

On cesse pendant quelques jours le traitement, puis on le reprend.

Le B.-W. devient partiellement positif, H⁴ le 3 novembre, et négatif total le 17 novembre après seize injections de bismuthostérol.

OBSERVATION X (Saint-Lazare).

D... (Renée) entre à l'infirmérie le 7 janvier 1933. Examen à l'entrée :

Syphilides papuleuses périvulvaires. Pas de chancre initial reconnu. Pas de cicatrice nette.

Adénopathie inguinale bilatérale. On pratique une réaction de B.-W. qui est positive totale au début du traitement (H^0).

Le 12 février, après l'injection, la malade accuse une pesanteur épigastrique, un vomissement.

Le B.-W. à cette date est $H^4 H^0$.

Les autres injections sont bien tolérées et n'ont jamais entraîné de vomissements.

Le B.-W. devient négatif le 23 février; le Hecht reste positif, il devient négatif le 16 mars ($H^8 H^8$ à cette date).

Cliniquement, les lésions sont atténuées rapidement dès la huitième injection.

L'intolérance légère qui s'était produite à la suite d'une injection ne s'est pas manifestée de nouveau.

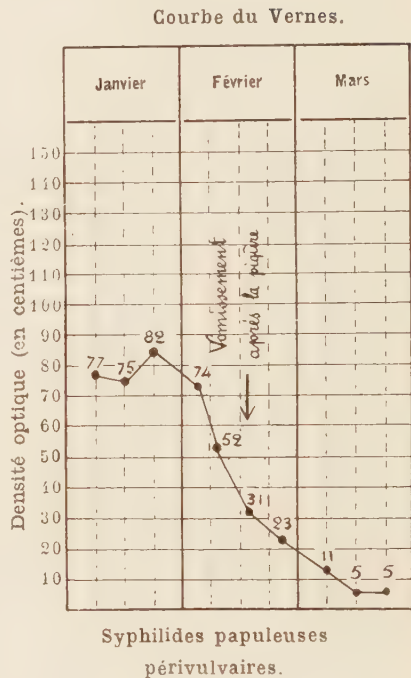


Fig. n° 14.

Observ. n° X.

OBSERVATION XI (Saint-Lazare).

Le N... (Céline), 21 ans.

A l'examen, le 22 octobre, on note dans la région périvulvaire la présence de *trois* éléments *papuleux*, ainsi que la présence de *plaques muqueuses*.

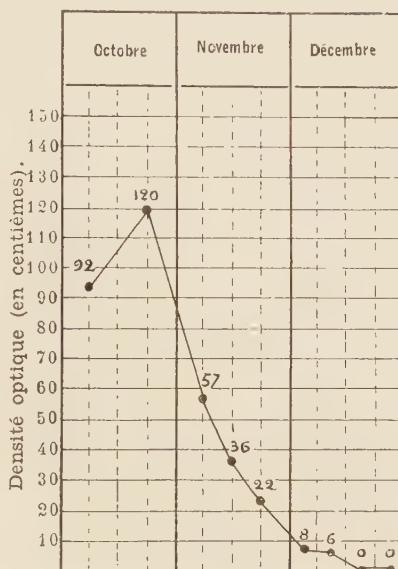
L'adénopathie inguinale concomitante est légère, elle est bilatérale.

Le bismuthostérol, parfaitement toléré, est injecté à la dose habituelle de 0,06 cgr. de bi-métal, deux injections par semaine.

Les éléments se cicatrisent assez rapidement.

Le B.-W. ++++ au début du traitement en octobre devient B.-W. — — ++ en novembre, le Hecht est à H⁰ (négatif).

Courbe du Vernes.



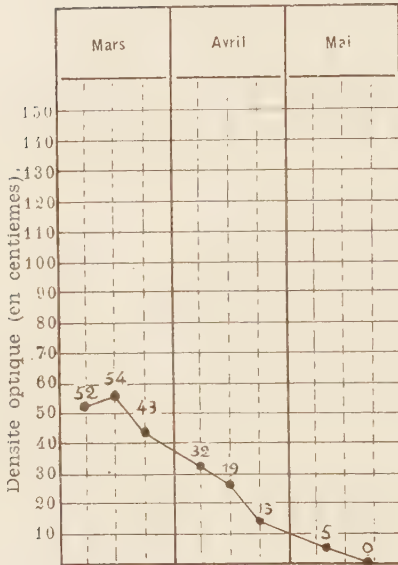
Syphilides papuleuses
et plaques muqueuses,
région périvulvaire.

Fig. n° 15.

Observ. n° XI.

OBSERVATION XII (Dispensaire de Saint-Lazare).

Courbe du Vernes.



Syphilis secondaire et gale.

Fig. n° 16.

Observ. n° XII.

La céphalée disparaît à la quatrième injection, la roséole à la sixième, et les syphilides s'effacent vers la douzième injection.

Bl... (Régina). Femme âgée de 26 ans, est venue consulter le 4 mars. Présente, lors de la première consultation, une roséole syphilitique accompagnée de syphilides papuleuses disséminées avec polyadénopathie. L'examen buccal ne montre rien, pas plus que l'examen génital.

La malade accuse une alopécie modérée qui atteint cheveux et sourcils et se plaint surtout d'une céphalée intense.

L'examen de sang confirme le diagnostic clinique de syphilis secondaire et se montre totalement positif ($H^0 H^0$).

La médication est immédiatement instituée, et du 4 mars au 15 mai, la malade reçoit vingt injections de bismuthostérol.

La céphalée disparaît à la

OBSERVATION XIII (Infirmerie de Saint-Lazare).

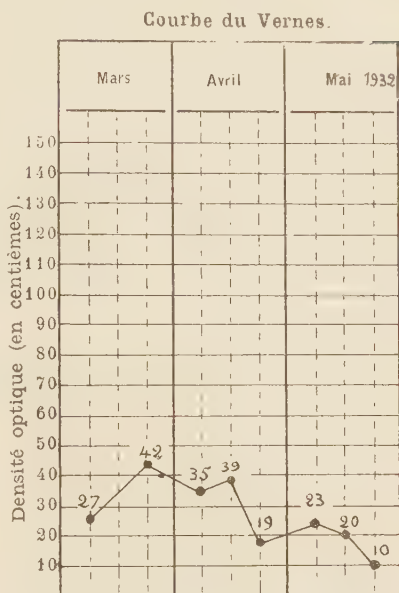
P... (Flore), 22 ans. Le 19 mars 1932 entre dans le service pour herpès de la grande lèvre droite, gale et *syphilides papuleuses* disséminées avec polyadénopathie.

Il y a deux mois, elle avait présenté un chancre vulvaire qui fut traité d'emblée par le novar.

Elle est soumise à un traitement par le bismuthostérol (seize injections), du 19 mars au 15 mai 1932.

Disparition des syphilides à la douzième injection. Le B.-W. +++ au début de la cure est resté partiellement positif à la fin. B.-W. — — ++.

La malade n'a pas été revue depuis.



Syphilides papuleuses. Herpès.

Fig. n° 17.

Observ. n° XIII.

OBSERVATION XIV (Infirmierie de Saint-Lazare).

B... (Sabine), 24 ans. Le 19 octobre 1932, entre dans le service pour des accidents de syphilis secondaire manifestes : *roséole* intense, *plaques muqueuses* amygdaliennes, polyadénopathie.

L'examen génital montre également des syphilides érosives de la grande lèvre gauche et un chancre papuleux de la grande lèvre droite en voie de cicatrisation.

L'examen à l'ultra montre la présence de nombreux tréponèmes.

La sérologie est totalement positive.

Remise au traitement, la malade reçoit vingt injections. Dès la douzième injection : *roséole*, plaques muqueuses et syphilides sont en voie de disparition.

Il a fallu deux séries de bismuthostérol pour obtenir une réaction sérologique négative. Le blanchiment clinique a été obtenu vers la treizième injection.

OBSERVATION XV (Dispensaire de Saint-Lazare).

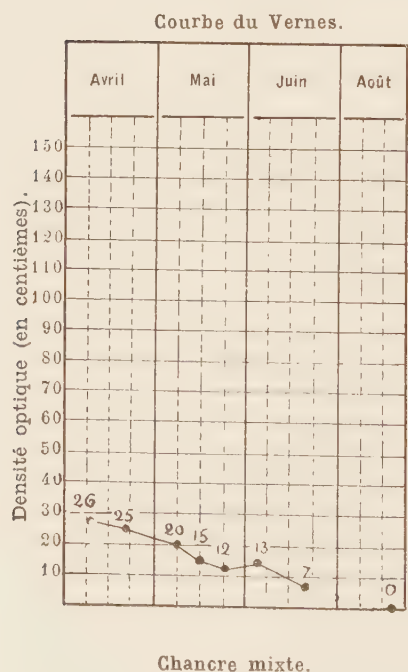


Fig. n° 18.

Observ. n° XV.

Str... (Sophia). Consulte au dispensaire le 15 avril pour chancre mixte de la grande lèvre droite avec ulcération de la grandeur d'une pièce de 1 franc, à bords découpés, siégeant à droite de la fourchette.

Les réactions sérologiques donnent un B.-W. positif total (H⁰).

La malade reçoit douze injections d'avril à juin, puis interrompt le traitement.

Au mois de juin, le Wassermann est — — ++.

Elle revient le 9 août 1932. A ce moment le Vernes est à 0. Après quelques injections de bismuthostérol, à la sixième injection se déclare une stomatite légère. Le Wassermann est négatif le 12 septembre 1932.

OBSERVATION XVI (Infirmierie de Saint-Lazare).

R... (Marie-Louise). Chancre vulvaire en octobre 1932. Entre à l'infirmierie le 29 décembre 1932 pour *syphilides papulo-croustelleuses du front* et de la lèvre supérieure et pour un *iritis* aigu de l'œil gauche avec quelques synéchies.

Le traitement au bismuthostérol est institué d'emblée le 29 décembre 1932. A ce moment, le B.-W. est +++++, le Hecht H⁰.

On fait trois injections, puis deux injections de bismuthostérol par semaine. Le 24 février, arrêt de tout traitement par suite de stomatite bismuthique avec ulcération légère à la face interne de la joue gauche.

A ce moment, le B.-W. est entièrement négatif, le Hecht H⁸ (négatif).

Du point de vue oculaire, voici l'allure clinique de l'iritis traité par le bismuthostérol (P. DUPUY-DUTEMPS) :

Le 5 janvier 1933, on constate une bonne dilatation de l'œil gauche avec diminution de l'injection.

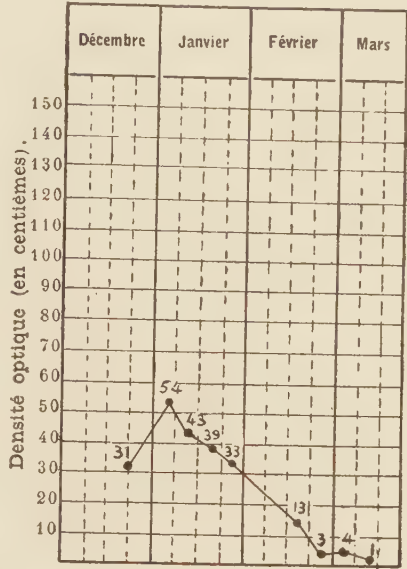
Une synéchie vers 11 heures. Couronne de pigments sur la cristalloïde antérieure.

Le 21 janvier, l'œil gauche va bien. Légère irrégularité pupillaire. Bonne acuité.

Le 2 février 1933, *guérison* avec une synéchie très périphérique vers onze heures, et une couronne de pigments sur la cristalloïde antérieure.

Dans toutes ces observations, nous avons toujours constaté une modification nette et rapide de la courbe de Vernes.

Courbe du Vernes.



Σ^{des} du front. Iritis.

Fig. n° 19.

Observ. n° XVI.

Le plus souvent, dès la première injection, elle commence à s'abaisser; parfois, — et un simple examen des différentes courbes que nous avons tracées le prouve, — après un petit crochet suggérant l'idée de réactivation.

Puis, rapidement, la chute s'accroît et, dans plusieurs cas de chancre ou de syphilis secondaire, nous avons vu la courbe s'abaisser à 0, en sept, huit ou neuf piqûres. Dans d'autres cas, la chute fut moins complète, le Vernes restant à la fin de la série aux environs de 5.

Le Bordet-Wassermann et le Hecht ne sont que plus tardivement modifiés. Le Hecht d'abord, le Wassermann ensuite, ne commencent à évoluer vers la négativité qu'à un moment où le Vernes est déjà négatif ou proche de 0. Enfin, et il faut insister sur ce fait que nous avons remarqué sur plusieurs observations, le Wassermann ne se négative souvent qu'après le mois de repos qui suit la dernière injection de la série, et ce fait est, d'ailleurs, constaté souvent en syphilithérapie.

ACCIDENTS TERTIAIRES

OBSERVATION XVII (Hôpital de Saint-Denis).

Gomme syphilitique traitée par le bismuthostérol.

La malade n° 27605 vient consulter, le 16 septembre 1932, au Centre prophylactique de Saint-Denis, dans le service du D^r P. BLUM, pour une ulcération qu'elle présente à la jambe gauche et qu'elle attribue, d'ailleurs, à un accident du travail. Elle raconte, en effet, s'être cognée à un baquet huit jours auparavant. La lésion siège exactement au-dessous de la tubérosité antérieure du tibia gauche. Elle est large de trois centimètres et longue de six centimètres (voir le cliché ci-contre). L'aspect de la lésion, ses bords minces et rouges taillés à pic, son fond inégal tourmenté, d'aspect bourbillonneux et sa base de consistance pâteuse font poser le diagnostic de gomme syphilitique. On note également de petites gommules à la périphérie de la gomme principale. A la palpation, on trouve une forte réaction périostée sur toute l'étendue de la gomme. Cependant, la malade nie toute syphilis antérieure.



Obs. XVII. — **Gomme syphilitique avant le traitement.**

Les réflexes rotuliens sont normaux, pas de chute des cheveux, de céphalée, etc. On trouve une inégalité pupillaire, la pupille droite étant plus dilatée que la gauche; les réflexes pupillaires sont paresseux à la lumière. On fait un Wassermann à la malade et on commence un traitement au bismuthostérol sans attendre le résultat de la prise de sang.

Après trois piqûres de bismuthostérol faites le 16, le 23 et le 27 septembre, la lésion est presque complètement cicatrisée. Le Wassermann pratiqué le 27 septembre s'est montré positif total.

On fait encore trois piqûres de bismuthostérol le 30 septembre, le 3 et le 7 octobre, date à laquelle on fait un nouveau Wassermann. Le résultat devient positif atténué. La lésion, à ce moment, est si bien guérie que la malade ne revient plus à la consultation. On l'a fait rechercher, d'ailleurs sans succès, pour l'obliger à continuer son traitement.

SYPHILIS LATENTE OU ANCIENNE

En dehors de ces cas, nous avons traité par le bismuthostérol plusieurs femmes atteintes de syphilis anciennes latentes avec Bordet-Wassermann et Vernes positifs.

Ici, on le sait, les modifications sérologiques sous l'influence du traitement échappent à toute systématisation. Néanmoins, dans les cas que nous avons observés, nous avons remarqué que, après un premier stade, durant lequel la courbe avait une allure irrégulière flottante, elle commençait dans un deuxième stade à effectuer une évolution lentement et progressivement descendante.

Enfin, parfois, lorsque ayant dû abandonner un liposoluble pour une raison quelconque, nous l'avons remplacé par le bismuthostérol, nous avons observé que la courbe de Vernes, qui avait déjà annoncé une descente, continuait à évoluer rapidement vers la négativité avec le nouveau traitement.

A titre d'exemple, nous citerons les observations suivantes :

OBSERVATION XVIII (Infirmerie de Saint-Lazare).

F... (Yvonne), 37 ans, entre à l'infirmerie, le 25 mars 1932, pour syphilis ancienne.

A l'examen, on ne trouve que peu de signes d'atteinte syphilitique, sauf :

1° Alopécie diffuse assez marquée;

2° Au niveau de la fourchette, une petite exulcération à fond grisâtre, un peu suintante, de la taille d'une pièce de 50 centimes. L'examen à l'ultramicroscope est négatif. Pas d'adénopathie. On pense à une érosion traumatique chez une femme à tissus séniles, et l'on pratique un examen de sang pour savoir où en est la syphilis. Cet examen (28 mars) est positif. La malade, dont la syphilis remonte à plus de quinze ans, dit avoir été bien traitée dès le début, mais n'avoir reçu depuis cinq ans que des traitements rares et vraisemblablement incomplets.

Le 30 mars, première injection de bismuthostérol. Deux injections par semaine comme d'habitude. Aucune réaction douloureuse locale.

Au niveau de l'exulcération de la fourchette, on associe un traitement local (acide phénique). En quatre semaines, la guérison est complète.

Le 4 mai (onzième injection), la malade quitte l'infirmerie.

SYPHILIS A BORDET-WASSERMANN IRREDUCTIBLES

Nous avons également utilisé le bismuthostérol dans les traitements de consolidation; l'expérience nous a montré jusqu'ici qu'il donnait des résultats au moins comparables à ceux que nous avaient donnés les autres composés liposolubles.

En particulier, nous avons pu arriver, avec ce traitement, à négativer un certain nombre de réactions de Wassermann qui, jusqu'alors, étaient demeurées irréductibles devant les thérapeutiques, intensives et variées, dirigées contre elles.

Citons à l'appui quelques observations :

OBSERVATION XIX (Dispensaire de Saint-Lazare).

A... (Valentine). Il s'agit d'une syphilis remontant à trois ans. En avril 1931, elle est traitée pour des syphilides papulo-érosives anovulvaires s'accompagnant d'adénite inguinale syphilitique bilatérale.

En avril, mai et juin 1931, elle est traitée par l'arsenic. Le B.-W. ++++ ainsi que le Hecht sont positifs (H^0). A la fin du traitement, le B.-W. reste + + + +, le Hecht est H^2 . En juin 1931, elle présente une éruption érythémateuse avec desquamation, et on interrompt le traitement arsenical. Elle reste donc cinq mois sans traitement.

Le 2 décembre 1931, la malade revient pour des plaques muqueuses siégeant au niveau de la grande lèvre droite.

On institue un traitement avec le camphocarbonate de bismuth.

Le Vernes, à 42 au début de la série, tombe à 10 à la fin de cette même série.

Là encore le traitement doit être arrêté, en janvier 1932, à cause d'une stomatite bismuthique avec dépôts de bismuth en ramures suivant les capillaires de la face interne de la lèvre inférieure.

Elle reste sept mois sans traitement.

Elle revient, le 31 août 1932, consulter pour gale. Le B.-W. pratiqué à cette époque est ++++ (positif total).

C'est alors qu'on soumet la malade au bismuthostérol.

En septembre 1932, après la sixième piqûre, le B.-W. devient négatif total.

En novembre 1932, le B.-W. reste — — — — (H⁸). Vernes 0.

Le B.-W. demeure d'ailleurs négatif total après sept piqûres de bismuthostérol, le Vernes 0, le Hecht H⁸.

La malade n'a présenté de plus aucun accident d'intolérance bismuthique.

Cette observation est donc bien significative et, d'une part, sur la tolérance d'un organisme réputé auparavant intolérant vis-à-vis de l'arsenic et du bismuth et, d'autre part, sur l'efficacité de ce médicament qui a négativé des réactions sérologiques jusque là résistantes, soit à l'arsenic, soit au bismuth (résistance due, d'ailleurs, vraisemblablement au fait que l'on devait interrompre la thérapeutique).

OBSERVATION XX.

Ba... (J.), 45 ans. Syphilis datant de quinze ans, mal soignée, vu pour la première fois en juin 1931. A ce moment, le malade présente une paralysie générale débutante; une ponction lombaire faite à l'Hôpital Saint-Louis vérifie le diagnostic (albuminose, hyperleucocytose, Bordet-Wassermann positif, benjoin positif), on traite alors le malade sérieusement et la plupart des symptômes mentaux disparaissent. Cependant, une nouvelle ponction lombaire après quatre mois de traitement montre peu de changement : le Bordet-Wassermann y est toujours positif et l'examen du sang donne aussi un résultat positif.

Depuis, le malade se fait traiter au Dispensaire, mais après une série de norvarsénobenzène, et une autre d'un sel insoluble de bismuth, le Bordet-Wassermann reste positif.

Une série de douze injections de bismuthostérol est alors faite; après elle, nous constatons une certaine amélioration de l'état général, et pour la première fois depuis que nous suivons le malade, le *Wassermann* devient *négatif*.

OBSERVATION XXI.

Co..., 28 ans. Ce malade vient nous trouver pour se faire faire une prise de sang, car le souvenir de deux chancres mous en 1924 et 1930 le trouble. Ce soupçon était, d'ailleurs, bien fondé, le Wassermann fait en janvier 1932 est positif. On fait une forte série de novarsénobenzène, mais un nouveau Wassermann, fait après elle, est toujours positif total. On fait une série d'un sel de bismuth insoluble pour n'obtenir qu'une légère modification du Bordet-Wassermann (+ + —). Ce sujet est alors mis au bismuthostérol, et après la série habituelle des douze piqûres, le Bordet-Wassermann devient complètement *négatif*, et le sera encore après une nouvelle série de bismuthostérol.

OBSERVATION XXII.

Lak..., 29 ans. Syphilis datant de 1922, mal soignée jusqu'en mars 1931. Depuis lors, traitements très énergiques : deux séries complètes de novarsénobenzènes, une série de bismuth, deux séries mixtes (As + Bi). Le contrôle sérologique est, durant cette période, fait très souvent, et chaque fois le résultat est positif, sans que le traitement puisse le modifier (sauf une fois positif partiel). On essaye le bismuthostérol qui, après quinze piqûres, permet enfin de *négativer le Wassermann*.

En résumé : dans ces trois derniers cas, le Bordet-Wassermann, jusqu'ici pas ou peu influencé par le traitement, devint négatif dès que l'on employa le bismuthostérol.

CONCLUSIONS

En résumé, il nous semble possible, à la suite de cette étude expérimentale et clinique, de conclure ainsi :

1° Les *bismuths liposolubles* nous semblent être, sans contre-dit, la forme la plus intéressante de la bismuthothérapie de la syphilis, formant le « trait d'union » entre les sels solubles (trop toxiques, à élimination trop rapide, n'imprégnant pas suffisamment l'organisme) et les sels insolubles à action plus lente et à élimination incomplète. Les bismuths liposolubles constituent, comme on l'a dit, un « juste milieu », méritant de prendre le premier rang en matière de thérapeutique bismuthique.

2° Parmi les nouveaux dérivés liposolubles, nous avons retenu spécialement le *bismuthostérol* du fait de son activité, — au moins égale à celle des meilleurs liposolubles, — et de sa facilité d'absorption.

3° Les injections de ce corps mis en solution huileuse sont indolores et ne créent jamais de dépôts bismuthiques ou huileux (facteur de gêne fonctionnelle et même d'abcès) au lieu d'injection.

4° Les qualités thérapeutiques et pratiques de ce nouveau dérivé nous semblent devoir être rattachées à la présence dans sa constitution d'un noyau cholestérinique spécial.

Vu :

Le Doyen,
V. BALTHAZARD.

Vu :

Le Président,
H. GOUGEROT,

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
F. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBRY (Pierre). — Les sels solubles et insolubles en bismuthothérapie (*Concours-Médical*, 1650, 1926).
- Recherche du bismuth dans l'urine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XXV, 15-18, 1922).
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique (*P. Méd.*, XXXII, p. 871-924).
- BALZER. — Compte rendu Société Biologie, juillet 1889, t. 41, p. 537-544.
- BARBIER (G.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (*Marseille-Médical*, LXI, p. 561-594, 1924).
- BARBIER. — Mercure, Arsenic, Bismuth (Thèse, Paris, 1923).
- BIZARD. — *Ann. des Malad. Vén.*, oct. 1926, p. 754.
- BOUTELLIER (A.). — Le bismuth dans l'organisme, son utilisation, son élimination (*Rev. Médéc. de France*, 213, 1933).
- BURNIER. — *Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, 13 février 1930.
- CIMOCA. — Liposoluble bismuth in treatment of syphilis (*Clin. Méd.*, II, 351-354, 1^{er} juillet 1930).
- CLAVEIL. — Contribution à l'étude de la syphilis par les bismuths liposolubles (Thèse, Paris, 1928).
- CUPERMAN. — Traitement d'attaque bismutho-arsenical de la syphilis (Thèse, Paris, 1927).
- DEMELIN (L.). — Traitement de la syphilis par le bismuth (Thèse, Paris, 1932).
- DESCAMPS. — Accidents de la bismuthothérapie (Thèse Méd. de Lille, 1926-1927).
- DULCHE et VILLEGAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (*Arch. gén. Médecine*, II, 129-141, août 1887).
- EMERY-RASIS-MORIN. — Le traitement bismuthique de la syphilis (Congrès de Strasbourg, *Bull. Soc. dermat. et syph.*, p. 905-907, 1930).
- FERNET et BOYER. — Traitement de la syphilis par le bismuth liposoluble (*Bull. Méd.*, Paris, 42, 1422, 29 décembre 1928).
- FOURNIER (L.) et L. GUENOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth liposoluble (*Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, 35, 602-611, juillet 1928).
- FOURNIER-GUENOT-SCHWARTZ. — Traitement de la syphilis par le bismuth liposoluble (*Soc. franç. de dermat. et syph.*, séance du 18 juillet 1928).
- FOURNIER-GUENOT-SCHWARTZ-YOVANOVITSCH. — Traitement de la syph. par le bismuth liposoluble (*Soc. fr. de dermat. et syph.*, 12 juillet 1928).

- GALLIOT (A.). — Renforcement du pouvoir tréponémicide du bismuth liposoluble par adjonction d'un lipoïde hépatique (*Paris-Médical* n° 22, 28 mai 1932).
- Association bismuth-liposoluble-hépatique dans le traitement de la syphilis (*Soc. de Médéc.*, Paris, 28 mai 1932).
- GOUGEROT. — Le bismuth (*Journal des Praticiens*, 25 avril 1923).
- Quelques notions de pratique sur les arséno-résistants et les arséno-récidivants (*Journ. des Praticiens*, septembre 1930).
- De la bismuthothérapie (*Arch. derm. et syph.*, t. I, fasc. 2, année 1929).
- Les cures plurimédicamenteuses (*Journal des Pratic.*, 433-439, 450-456, 1924).
- Etat actuel de la bismuthothérapie (*Clin. opht.*, p. 263-267, 1925).
- Traitement de la syphilis en clientèle (Maloine, éd., Paris, 1927).
- GOUGEROT et FERNET. — Traitement de la syphilis par arsenic et bismuth (*La Médecine*, p. 154, novembre 1923).
- LARDAT (Max). — Traitement bismuthé de la syphilis, accidents et thérapeutique soufrée (Thèse, Paris, 1931).
- LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Masson, Paris, 1924).
- LEVADITI (C.) et A. VAISMAIN. — Action curative du bismuth liposoluble dans la syphilis (*Académie des Sc.*, séance du 30 nov. 1931).
- LEVADITI (C.). — Etude expérimentale des bismuths liposolubles (*Ann de l'Inst. Pasteur*, 42, 1489-1535, décembre 1928).
- LEVADITI (C.) et V. SANCHIS-BAYARRI. — Etude expérimentale du bismuth liposoluble (*Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 35, 587-601, juillet 1928).
- MIGNOT (R.). — Les bismuths liposolubles (*Presse Méd.*, 37, 1545-1547, 27 novembre 1929).
- MIGNOT. — Les bismuths liposolubles (*Presse Méd.*, p. 1545, 27 novembre 1929).
- MARCOVICI (M.). — La syphilis majeure du nourrisson et son traitement (Thèse, Paris, 1933. Editions *Sciences et Thérapeutique*).
- MILIAN. — Du choix d'une préparation bismuthique (Congrès de Strasbourg, *Bull. Soc. derm. et syph.*, p. 921, 1930).
- Mercure et bismuth (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1486, 1921).
- Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique (*Paris-Médical*, 1922).
- Conflits thérapeutiques dans la syphilis (*Extr. des Arch. derm.-syphiligraphiques* de 1930, t. I, fasc. 2).
- Le B. S. M., sel bismuthique soluble (*Revue franç. de dermatologie et vénéréologie*, juin 1926).
- MILIAN et PÉRIN. — La stomatite bismuthique (*Soc. Méd. Hôp.*, 1922).

- MOUNEYRAT (Jacqueline). — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le bismuth et l'arsenic (Thèse, Paris, 1931).
- PINARD (Marcel) et RABUT. — Soixante-et-un cas de rétention bismuthique (*Bull. de Soc. fr. dermat. et syph.*, 401-407, 1925, et *Revue franç. dermat. et vénér.*, p. 89-95, 1926).
- PINARD (Marcel). — Du cacodylate de bismuth (Congrès de Strasbourg, *Bull. Soc. dermat. et syph.*, p. 916, 1930).
- PROENCA (P.). — Contribuição ao estudio dos bismuthos lipo-solúveis (*Brasil méd.*, 43, 646-650, 8 juin 1929).
- RAVAUT. — Arsénorésistance (*Soc. Méd. Hôp.*, déc. 1910).
- L'importance des traitements internes en dermatologie, cacodylate de soude à hautes doses et hyposulfite de soude (*P. Méd.*, p. 78, 28 janv. 1920).
- SCHWARTZ (A.). — Le traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth liposoluble (*La Presse Médicale*, n° 44, 3 juin 1931).
- SEZARY. — Traitement arsénico-bismuthique de la syphilis (*Pratique Méd. franç.*, juillet 1925).
- Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique (Congrès de Strasbourg, 1930).
- SIMON (C.) et J. BRALEZ. — Les bismuths liposolubles dans le traitement de la syphilis (*Ann. de dermat. et syph.*, 20-43, janv. 1930).
- Les bismuths liposolubles dans le traitement de la syphilis (*Ann. dermat. et syph.*, I, 20-43, janvier 1930).
- SIMON (C.), BRALEZ et DEMOLY. — Essai de traitement de la syphilis par injections de sels organiques de bismuth solubilisé dans l'huile (*Soc. franç. dermat. et syph.*, 19 avril 1928).
- SIMON (C.). — Lettres à un médecin praticien sur la dermatologie.
- TZANCK. — Accidents des médications antisiphilitiques (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 686-698, 1927).
- WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Thèse Méd., Paris, 1922).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	14
CHAPITRE I ^{er} . — Considérations historiques et chimiques sur les différentes préparations bismuthiques utilisées dans le traitement de la syphilis	16
CHAPITRE II. — Des bismuths liposolubles dans le traite- ment de la syphilis	19
CHAPITRE III. — De la valeur et de la place des prépara- tions bismuthiques liposolubles en général dans la thérapeutique antisypilitique, où nous montrons l'absorption et l'élimination de ces composés ainsi que leur activité expérimentale	22
CHAPITRE IV. — Comment faut-il envisager l'emploi du bismuth au cours du traitement de la syphilis.....	33
Dans ce chapitre, nous rappelons les différents types de traitement de la syphilis, ramenés à cinq principaux.	
CHAPITRE V. — Posologie des liposolubles et en particulier du bismuthostérol	45
CHAPITRE VI. -- Etude chimique du bismuthostérol.....	52
CHAPITRE VII. — Etude physiologique et expérimentale du bismuthostérol	55
CHAPITRE VIII. — Etude clinique du bismuthostérol.....	68
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	99

